

Filozofická fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Katedra psychologie



Diplomová práce

Využití testu DMS 48 při diagnostice
mírné kognitivní poruchy a počínajících
stadií demence

The use of the DMS 48 test for the diagnosis of the
Mild Cognitive Impairment and the initiatory phase
of dementia

Vypracoval:
Tomáš Nikolai

Vedoucí diplomové práce:
PhDr. Petr Kulišťák, CSc.

Praha 2008

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně pouze s použitím uvedené literatury.

V Praze dne 30. 7. 2008

Tomáš Nikolai

Na tomto místě bych rád poděkoval všem, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout.

V první řadě děkuji svému školiteli PhDr. P. Kulišťákovi, CSc. za cenné rady a podněty při přípravě a realizaci práce.

Mé poděkování dále patří MUDr. M. Vyhnálkovi za možnost konzultace neurologických a neuropsychologických souvislostí práce a umožnění dlouhodobé praxe na pracovišti Kognitivní poradny Neurologické kliniky Fakultní nemocnice Motol a 2. Lékařské Fakulty Univerzity Karlovy. Zároveň vyjadřuji svůj vděk všem pacientům, kteří se dobrovolně účastnili mého výzkumného projektu.

Souhrn

Diplomová práce je příspěvkem k diagnostice mírné kognitivní poruchy (mild cognitive impairment) a počínajících stadií demence. Při analýze rozdílů v oblasti poškození paměťových schopností byl použit test DMS 48. Výzkumný projekt probíhal při účasti 50 pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) diagnostikovanou podle aktuálního Petersenova konceptu a 34 osob bez projevů postižení kognitivních funkcí, které tvořili kontrolní skupinu. Výzkum prokázal, že výkon pacientů s mírnou kognitivní poruchou v testu DMS 48 je signifikantně nižší než výkon kontrolní skupiny. Dále byl výkon pacientů s mírnou kognitivní poruchou v testu DMS 48 porovnán s výkonem pacientů v jiných vybraných neuropsychologických testech. Účelem bylo potvrzení schopnosti testu identifikovat hipokampální postižení paměti. Byly vybrány dva neuropsychologické subtesty, které podle teoretického konstruktů měří postižení paměti hipokampálního typu a dva subtesty, které nejsou schopny odlišit hipokampální postižení paměti od jiných typů paměťových poruch. Výsledky prokázaly, že test DMS 48 významně koreluje pouze s výsledky subtestů měřících podle teoretického konstruktů poškození hipokampální paměti. Protože pacienti s hipokampálním postižením paměti mají vyšší riziko konverze do demence Alzheimerova typu, využití testu DMS 48 může v tomto smyslu obohatit diagnostickou praxi.

Abstract

This thesis presents a contribution towards the diagnosis of the Mild Cognitive Impairment and to the initiatory phase of dementia. We have used the DMS 48 test to analyze the differences in the area of memory capabilities damage. The research has been carried out with the sample of 50 patients with MCI, who have been diagnosed according to the actual Petersen concept. There has been a control group of 34 persons created with no exposure of the cognitive function damage. The research has proved that the achievements of the patients with MCI have been in the DMS 48 test significantly lower than the achievements of the control group. The achievements of the patients with MCI in the DMS 48 test have been also compared with the results of patients that have been tested in other chosen neuropsychological tests with the aim to confirm the ability of this test to identify hippocampal memory damage. We have chosen 2 neuropsychological memory subtests, which according to the theoretical constructs can measure the hippocampal memory damage and another two subtests, which are not able to distinguish the hippocampal memory damage from other types of memory damage. The results have proved that the DMS 48 has significant correlations only with the results of the subtests measured by the theoretical construct of the hippocampal memory damage. As the patients with the hippocampal memory damage are more likely to convert to the Alzheimer dementia type, the results of this DMS 48 test can enrich the diagnostic practice.

Úvod

Neuropsychologická problematika mírné kognitivní poruchy a počínajících stadií demence je tématem, jehož význam kvůli demografickým změnám v průmyslově vyspělých zemích stále stoupá. Se vzrůstajícím věkem dožití prakticky neexistuje rodina, jejíž členové by neměli větší či menší zkušenosti s péčí o člověka, u kterého se změny kognitivních schopností ve stáří objevily. Pocit, že jednoho dne se to může stát i nám, ještě zvyšuje zájem o příčiny a důsledky možných onemocnění, které kognitivní poruchy ve stáří způsobují. Nejde však pouze o změny v souvislosti s průměrným věkem dožití, které vzbuzují náš pocit ohrožení při přemýšlení o stáří. Trend k individualismu a udržování pevných sociálních vztahů pouze na úrovni nukleární rodiny a na druhé straně tlak společnosti na výkonnost a užitečnost jedince obvyklý v některých vyspělých zemích i v České republice způsobují, že téměř neexistuje pro člověka horší představa, než že se nebude moci postarat sám o sebe a bude tak pro svoji rodinu „přítěží“. Společenskou odpovědí na tento existenciální přístup jsou různé domovy důchodců, léčebny dlouhodobě nemocných a další vzniklé instituce. I když se jejich služby v mnohém zlepšují oproti stavu před rokem 1989 (někde ovšem také zhoršují) a stávají se poměrně lukrativním „byznysem“ mnoha podnikatelů, většina starších lidí preferuje zůstat celý život se svou rodinou nebo v samostatném bydlení. Rozpaky a tenze v situaci, kdy se rodina setkává s úbytkem kognitivních schopností některého ze svých členů a zároveň mu není schopná nebo ochotná poskytnout adekvátní stupeň péče, vedou mnohdy k dramatickým až traumatickým vyústěním. Svou roli jistě sehrává i stále ještě velmi neuspokojivá situace na poli komunitních a ambulantních služeb pro seniory v České republice.

Ačkoliv je rozšíření různých forem kognitivních poruch a různých forem demence ve stáří v populaci poměrně značné, existují mnohé způsoby, jak projevy některých těchto onemocnění když ne zastavit, tak alespoň významně zpomalit. Podmínkou ovšem je včasná a co nejpřesnější klinická diagnostika.

V diagnostice počínajících stadií demence hraje neuropsychologické vyšetření svou nezastupitelnou roli. Ačkoliv je díky zobrazovacím metodám a dalším moderním diagnostickým a léčebným přístupům poměrně dobře popsána anatomie a neurofyzilogie oblastí zodpovědných za případné poruchy kognitivních funkcí, mozek a jeho struktura jsou natolik složité, individuální a plastické, že postižení zjištěné ve shodné oblasti u dvou lidí vůbec nemusí korespondovat s případnými změnami v oblasti jejich psychiky.

Předkládaná práce se soustředí na neuropsychologickou analýzu poměrně nově vzniklé diagnostické jednotky, kterou je tzv. mírná kognitivní porucha (MCI). Koncept mírné kognitivní poruchy prochází neustálým vývojem, aktuálně je chápán jako prodromální stadium různých typů demence. V rámci diplomové práce představený test DMS 48 by se mohl stát jedním z možných nástrojů, jak zpřesnit diagnostiku a identifikaci pacientů s mírnou kognitivní poruchou, kteří mají vyšší riziko konverze do demence Alzheimerova typu. Ta je v současnosti nejrozšířenějším typem demence na světě i v České republice.

Úvaha o možnostech včasné diagnostiky osob z vyšším rizikem onemocnění Alzheimerovou chorobou pomocí neuropsychologických testů musí být podložena analýzou modelu fungování kognitivních schopností, v tomto případě zejména paměti. Neuropsychologie paměti je tedy první hlavní kapitolou této práce. Tato úvodní část je zaměřena na identifikaci rozdílů ve funkcích paměti a analýze zodpovědných anatomických oblastí.

Vztah mezi mozkiem a chováním člověka je prakticky neustále v centru pozornosti psychologů, lékařů i dalších vědců. Koncem dvacátého století jsme byli svědky renesance tohoto věčného tématu zejména díky možnosti použití zobrazovacích metod. V krátké euforii se mohlo zdát, že díky možnosti detailně sledovat mozkové procesy budou všechny záhady odkryty a objasněny. Skutečnost ale opět předčila lidská očekávání a spolu se Sókratem musíme konstatovat, že čím déle vztah mozku a chování analyzujeme, tím více víme, že nic nevíme. Uvědomuji si proto, že popsané představy o fungování paměti a lokalizaci jednotlivých

paměťových funkcí jsou pouze ideálním modelem, který je v klinické praxi ve skutečnosti mnohem různorodější a zajímavější. Právě variabilita a nestejnost klinických projevů onemocnění zvyšuje význam role neuropsychologa a neuropsychologického vyšetření. Na druhé straně každý psycholog vychází při vyšetření ze svých představ, jakým způsobem funguje lidská psychika a teoretický konstrukt, i když musí být v praxi často modifikován a pozměňován, determinuje diagnostické závěry i použité psychoterapeutické techniky.

Protože mírná kognitivní porucha je nesmírně heterogenním konstruktem, druhou hlavní kapitolu teoretické části této práce tvoří shrnující analýza konceptu mírné kognitivní poruchy. Teoretickou část pak uzavírá kapitola, věnující se roli neuropsychologického vyšetření při diagnostice mírné kognitivní poruchy a deskripci různých přístupů k jeho smyslu a formě.

Empirickou část tvoří představení testu DMS 48 a výzkum jeho možného využití při diagnostice osob s hipokampálním postižením paměti. Tyto osoby by podle teoretického konstruktu měly mít vyšší riziko ke konverzi do demence Alzheimerova typu. Cílem jejich včasné diagnostiky je možnost oddálení projevů spojených s rozvojem Alzheimerovy choroby. Test DMS 48 je nejprve výzkumně analyzován jako nástroj, který dokáže rozlišit mezi skupinou pacientů s mírnou kognitivní poruchou a kontrolní skupinou, posléze jsou zjišťovány korelace s výsledky testů, které podle teoretického konstruktu měří stejný typ paměti a na druhé straně s těmi subtesty, které poruchy paměti hipokampálního typu nedovedou rozlišit. Ve výzkumu jsou uvedeny deskriptivní charakteristiky souborů, výsledky byly získány použitím statistického programu SPSS. Závěrečnou část výzkumu tvoří diskuse, ve které shrnuji a interpretuji dosažené výsledky s přihlédnutím k zahraničním studiím na podobné téma.

I. Teoretická část

Úvod do problematiky vztahu stárnutí a paměti

Problematika kognitivních poruch ve stáří se stává globálním tématem v důsledku celospolečenských změn ve věkové struktuře populace. Ze všech dostupných demografických charakteristik je zjevné, že celosvětová populace stárne a zároveň se zvyšuje průměrný věk dožití. Nejmarkantnější je tento trend v rozvinutých zemích (USA, Japonsko, Evropa atd.), kde podle odhadů bude v roce 2050 cca 10% lidí starších 80 let (tzv. „oldest old“) (Fanfrdlová, 2006). Ale i v rozvojových zemích bude pravděpodobně celkový průměrný věk populace stoupat a přibývat počet obyvatel nad 60 let věku. V současné době jsme svědky rozmachu témat spojených s životním stylem starších lidí, v některých zemích existují obchody, cestovní kanceláře, kina, knihovny, móda a další oblasti života designované pro specifické potřeby lidí nad 60 let, zvyšuje se pozornost ke kvalitě života starších lidí obecně. Také psychologie je stále senzitivnější k tématům, které přímo nebo nepřímo souvisí se stářím a s kvalitou života starších lidí.

Jedním ze nejzávažnějších problémů spojených se stářím jsou involuční změny psychických vlastností, zejména kognitivních funkcí. Dřívější chápání úbytku paměťových a dalších funkcí jako běžné součásti stárnutí je nahrazováno senzitivnějším rozdělením změn kognitivních schopností starších lidí do několika kategorií podle závažnosti jejich případného úbytku. S rozšířením neurodegenerativních onemocnění (Alzheimerova choroba) a jiných forem demencí se zvyšuje ve společnosti poptávka po kvalitní a včasné diagnostice i terapii těchto onemocnění. Důkazem může být např. politika farmaceutických firem, které se na nátlak společnosti mnohem více zabývají vývojem léků pro léčbu a prevenci různých forem demence, nebo činnost zdravotních pojišťoven, které začaly hradit nákladnou farmakologickou léčbu některých neurodegenerativních onemocnění. Dále vzniká celá řada internetových portálů s tematikou prevence a terapie různých forem demence (v ČR např. www.alzheimer.cz), programy tréninků paměti pro seniory prožívají celosvětový „boom“ (v ČR např. Česká společnost pro trénink paměti a mozkový jogging, www.trenovanipameti.cz). Právě paměť a její poruchy jsou nejčastějším tématem stížností na zhoršující se kognitivní funkce ve stáří. Pro pochopení souvislosti poruch paměti s možnými onemocněními je nutné nejprve porozumět tomu, jak vlastně paměť pravděpodobně funguje. V další části se proto budu detailně věnovat neuropsychologii paměti a paměťových mechanismů, které jsou důležité pro pochopení změn objevujících se v procesu benigního i maligního stárnutí.

1. Neuropsychologie paměti

Termín paměť bývá v laické veřejnosti spojován s celou řadou psychických jevů. Psychologie se problematikou různých podob paměti obsáhle zabývá. V tomto kontextu v psychologii zkoumáme druhovou paměť a individuální paměť, vědomou a nevědomou paměť, vztah paměti a snů, paměti a hypnózy, paměť v psychoanalýze, formy a mechanismy autobiografické paměti a mnoho dalších zajímavých témat. Popsat veškeré psychologické souvislosti paměti přesahuje ambice této práce, soustředím se proto na neuropsychologickou analýzu paměti s vědomím toho, že postihuji pouze malou část psychologického zájmu. Pro problematiku mírné kognitivní poruchy má ovšem tato neuropsychologická část zásadní význam.

1.2. Podoby paměti

Paměť u všech živočichů je chápána jako schopnost ukládat, uchovávat a vybavovat informace. S pamětí a procesem ukládání a vybavování informace do CNS je spojeno několik specifických termínů.

Termín konsolidace označuje obvykle proces ukládání informace do centrálního nervového systému (CNS). Podle Horta (2007) můžeme pojem konsolidace chápat i v užším smyslu jako přepis informace z krátkodobé do dlouhodobé paměti.

Termín retrieval označuje vybavení paměťové stopy.

Samotná paměťová stopa se nazývá engram.

Paměť je nerozlučně spjata s dalším důležitým psychologickým termínem a tím je učení. Hort (2007) doporučuje chápat paměť jako širší pojem než učení, protože učení je vlastně procesem vytváření dlouhodobé nebo i krátkodobé pamětní stopy. Jiní autoři (např. Höschl a. kol., 2002) tyto termíny ve svých přehledech staví vedle sebe. Hort (2007) uvádí nejčastější rozdělení paměti podle různých kritérií na:

- neasociativní paměť a asociativní paměť
- podle vztahu k funkci hipokampu a vědomí deklarativní paměť a ne deklarativní paměť
- z časového hlediska na paměť ikonickou, krátkodobou a dlouhodobou nebo okamžitou, pracovní, recentní a trvalou (dlouhodobou v užším slova smyslu)

Neasociativní paměť

Základem neasociativní paměti je podle Horta (2007) nezávislost na asociačních mechanismech. Tato paměť je považována za nejjednodušší formu přizpůsobení se organismu prostředí. Hlavními dvěma podobami neasociativní paměti jsou habituace a senzitivace.

Habituace a senzitivace

Proces habituace nastává v okamžiku, kdy je organismus vystaven opakovanému působení neutrálního podnětu, který z počátku vyvolává zřetelnou reakci. V první chvíli rušivé zvuky po chvíli organismus přestane vnímat. Nejedná se zde o únavu smyslů, které zvuk přijímají, ale o speciální formu paměti, která organismu dovoluje ignorovat podněty nemající důležitý (signální) význam (Höschl a kol., 2002). Organismus se tak svým způsobem brání nadměrné aktivaci nervového systému a případnému vyčerpání. Svým způsobem pravým opakem habituace je senzitivace, tedy proces zesílení odpovědi na slabý podnět jako reakce na silný až bolestivý stimul.

Asociativní paměť

Východiskem představy o asociativní paměti je reflexní teorie formulovaná v 17. století Descartesem, který anticipoval soustavu podmíněných reflexů, navazujících na tzv. vrozené, nepodmíněné reflexy. Rozlišujeme dva typy podmíněných reflexů, klasický podmíněný reflex spojený s pokusy I.P.Pavlova, kdy je neutrální podnět spojen asociací s aplikací nepodmíněného podnětu. Po určité fázi opakování vyvolá podmíněný podnět podmíněnou reakci, která byla dříve spojena s nepodmíněným podnětem. Úloha organismu v klasickém podmiňování je spíše pasivní na rozdíl od instrumentálního podmíněného reflexu, kdy se organismus za pomoci aktivního učení učí vyhnout se nepříjemnému podnětu nebo získat příjemný podnět (obvyklá je kombinace obou přístupů). Instrumentální podmiňování bylo hlavním předmětem zájmu B.F. Skinnera a následně celé behaviorální školy v USA.

1.2.1. Dělení paměti podle vztahu k funkci hipokampu a vědomí

Deklarativní paměť a nedeklarativní paměť

Pro neuropsychologickou problematiku je klíčové rozdělení paměti na deklarativní a nedeklarativní paměť. Souvislosti popisuje tab. č. 1.

Tabulka č. 1 Rozdělení paměti podle vztahu k funkci hipokampu (volně podle Hort, 2007)

PAMĚŤ	DEKLARATIVNÍ	NEDEKLARATIVNÍ
synonyma	explicitní, u zvířat je analogií kognitivního učení	implicitní, procedurální, motorická, reflexní
otázka	vědět, že (to know that): kdo?, co?	vědět jak (to know how): jak?
	sémantická – uchovává znalosti a fakta, encyklopedický slovník a výklady epizodická – autobiografická, příhody, děje	uchovává motorické dovednosti, percepční schémata, (jízda na kole, lyžování, řeč, písmo), podmíněné reflexy, emoční paměť, učení návykům, priming, podmíněná chuťová averze, habituace, senzitivace
druh	je možno ji vědomě vybavit může být vytvořena jednorázově je dosažitelná pro více mozkových systémů informace může být v abstraktní formě (pojmy) fylogeneticky mladá v ontogenezi se objevuje pozdě (v 2. roce života)	nepřístupná vědomému vybavení vytváří se opakovaným učením uplatňuje se uvnitř jednoho systému (např. motorického nebo chuťového) uložená informace je vždy konkrétní fylogeneticky stará v ontogenezi se objevuje časně (někdy i před narozením)
role hipokampu	závislá na funkci hipokampu hlavní roli má LTP,	na hipokampu nezávislá, význam bazálních ganglií, mozečku, neokortexu
biochemické děje	glutamát, acetylcholin, modulační systémy ostatních mediátorů Korsakovův syndrom, pacient H.M.	LTP, glutamát, serotonin, ostatní mediátory
klinické příklady, poruchy	Alzheimerova nemoc, tranzitorní globální amnézie, dysmnézie, parciální epileptické záchvaty, otřes mozku	Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, pacienti s afázií, apraxií, gait ignition failure

Deklarativní paměť

Deklarativní paměť zprostředkovává osobní prožitky a faktické znalosti, které můžeme vyjádřit slovy nebo symboly nebo je jinak znázornit. Někteří autoři používají jako synonymum k pojmu deklarativní paměti termín explicitní paměť (Kulišťák, 2003). V rámci deklarativní paměti rozlišujeme paměť epizodickou a paměť sémantickou.

Epizodická paměť

Obsahuje autobiografické údaje o našich prožitcích, obvykle zahrnuje místo a čas události. Výsledkem epizodické paměti a jejího kognitivního zpracování není přesná reprodukce informace přijaté smyslovými orgány, ale zpracování informace na základě minulé zkušenosti a limitujících podmínek smyslových vjemů.

Sémantická paměť

Je tvořena poznatky, získanými výchovou a vzděláním, které postrádají vlastnosti epizodické informace (je tedy více statická, než paměť epizodická).

Nedeklarativní paměť

Nedeklarativní paměť tvoří osvojené znalosti pravidel a postupů, které jsou podkladem senzorických a motorických dovedností (Höschl, a kol., 2002)). Dalšími používanými termíny jsou procedurální paměť, reflexivní paměť, implicitní paměť. K nedeklarativní paměti řadíme habituaci, senzitivaci, priming, percepční paměť, emoční paměť, motorické dovednosti, učení se návykům, percepční a kognitivní dovednosti, učení se kategoriím a další. (Hort, 2007).

Priming

Jedná se o nevědomý proces, jehož úkolem je významná úspora neuronální aktivity. Funkcí primingu je již jednou vnímané stimuly při dalším setkání identifikovat mnohem přesněji a rychleji, aniž bychom o to vědomě usilovali. Předmětem primingu jsou prakticky všechny vnímatelné stimuly, tedy nejen slova a obrázky, ale i chuť, hmat, způsoby myšlení apod. Základem výhodnosti pro organismu je skutečnost, že stimuly, se kterými se člověk setká, se s velkou pravděpodobností mohou opakovat. V budoucnu se tedy díky primingu značně zrychluje a zpřesňuje reakce. Výhodou primingu je, že začíná působit již po první expozici materiálu (stimulu) (Hort, 2007).

Percepční paměť

Na rozdíl od primingu se jedná o dlouhodobý proces učení, probíhající ovšem také na nevědomé bázi. Jedná se o schopnost lépe rozlišovat jednoduché vjemy po předchozí opakování, zpravidla dlouhodobé zkušenosti. Rozdíly v percepční paměti byly zkoumány u různých rolí, profesí i kultur, malíři vnímají krajinu okolo sebe přesněji, než jiní lidé, stejně jako námořníci moře, zkušený pozorovatel lépe než nováček (Hort, 2007).

Emoční paměť

Je známým faktem, že člověk si pamatuje emočně vypjaté situace lépe než situace neutrální. Spojení paměti s emocemi je v centru pozornosti zejména v souvislosti s výzkumem amygdaly (Kulišťák, 2003). Amygdala hraje klíčovou roli při preferenčních a averzivních dispozicích, které člověk získal v průběhu svého života, uvažuje se i o vrozených dědičných preferencích. Emoce, které doprovázejí získání informace, mohou tedy do značné míry ovlivňovat naši paměť.

Motorické dovednosti

Učení se motorickým dovednostem je jednou z funkcí, která probíhá do značné míry neuvědoměle. Tento druh paměti a učení se značně liší od pamatování si informací a událostí. Probíhá bez přítomnosti vědomé kontroly a podílí se na něm pravděpodobně odlišné mozkové oblasti než u ostatních typů paměti, Hort (2007) uvádí, že jednou z možností, kde může být motorická paměť uložena, je oblast motorické kůry nebo výsledek spojení kůry s neostriatem.

Učení se návykům

Učení se návykům je u člověka do jisté míry spojeno i s deklarativní pamětí, přesto v mnoha případech probíhá bez toho, aniž bychom si je nějak uvědomovali. Například v dětství se učíme mnoha socializačním návykům bez přítomnosti deklarativní paměti, podobným způsobem funguje učení i u subhumánních živočichů. Mozkovou oblastí, zodpovědnou za tento typ paměti je stejně jako u paměti motorické neostriatum (Burns, 2005).

Percepční a kognitivní dovednosti

Jsou projevem naučené interakce s okolním světem, jako například schopnost číst, pracovat na počítači apod. Tyto dovednosti se v čase vyvíjejí, až dosáhnou určitého stupně automatizace, kdy již není potřeba využívat deklarativní paměti.

Učení se kategoriím

Kategorie, třídy, pojmy, to vše má v sobě kvality, které jsou společné jednotlivým položkám, které tyto kategorie obsahují. Při pochopení základních kvalit jednotlivých kategorií jsme schopni tyto kvality identifikovat a variabilně přenášet i do situací, kdy se setkáme s novými členy takto definovaných skupin. Tento proces probíhá ve spojení s deklarativní pamětí, je ovšem částečně implicitní. Významnou úlohu v těchto procesech pravděpodobně hraje zraková kůra.

1.2.2. Dělení paměti podle časového hlediska

Dělit paměť z časového hlediska je možné podle několika koncepcí, které se od sebe liší pojetím jednotlivých autorů i používáním odborné terminologie. Hort (2007) uvádí dva typy dělení paměti z časového hlediska, tzv. klinické dělení (podle struktury) a klasické dělení (podle mechanismu).

Klinické dělení rozlišuje paměť okamžitou (krátkodobou, bezprostřední) paměť, recentní paměť a dlouhodobou paměť. (tab. č. 2.)

Klasické dělení rozděluje paměť na ikonickou (někteří autoři používají termín bezprostřední), krátkodobou a dlouhodobou. (tab. č. 3.)

Klasické dělení

Ikonická (bezprostřední) paměť

V ikonické paměti se soustředí podněty zachycené smyslovými orgány pouze na zlomky sekund. Ve skutečnosti jde o předpoklad zpracování signálů, které přicházejí paralelně z různých smyslových receptorů. Ikonická paměť má velkou kapacitu, v klinické praxi nejsou známy její poruchy.

Krátkodobá paměť

Krátkodobá paměť je prostorem, kde se shromažďují informace před jejich vstupem do dlouhodobé paměti. Pro krátkodobou paměť je signifikantní, že je pouze přechodná, dočasná. Informace v ní obsažené jsou buďto zapomenuty nebo uloženy do stabilnější dlouhodobé paměti. V rámci krátkodobé paměti rozlišujeme okamžitou paměť a pracovní paměť. Obsahem okamžité paměti je to, co naše mysl aktivně udržuje od prvního setkání s informací. Jak víme již z klasických pokusů H. Ebbinghause, kapacita okamžité paměti je omezena magickým číslem 7 ± 2 . Informace v okamžité paměti setrvávají maximálně 30 sekund, pokud nejsou aktivně opakovány (Höschl a kol., 2002). Pokud je informace opakována po několik minut, uchovává se v pracovní paměti, která stojí na rozhraní mezi krátkodobou

a dlouhodobou pamětí. Pracovní paměť je dočasná, informace se v ní udrží po několik minut.

Tabulka č. 2 Klasické dělení paměti (Hort, 2007, upraveno)

KLASICKÉ DĚLENÍ			
Pracovní paměť			Referenční paměť
Ikonická paměť	Krátkodobá paměť	Přepis informace	Dlouhodobá paměť
přetrvávání informace na všech nervových vstupech do mozku je předpokladem zpracování signálů přicházejících současně paralelními vstupy může mít překvapivě velkou kapacitu (ikonická nebo echoická paměť) a její část se může přepsat do paměti krátkodobé	nevyžaduje většinou žádné učení trvá pouze několik sekund nebo minut. Tuto dobu je možno prodloužit např. opakováním čísla v duchu, což je však narušeno prvním odvedením pozornosti má omezenou kapacitu	trvá několik minut – konsolidační hypotéza během přepisu je paměťová stopa labilní a je možno ji poškodit	deklarativní – sémantická – epizodická nedeklarativní (úplná ztráta deklarativní paměti je amnézie)
protrahovaná depolarizace, refrakterní fáze	pravděpodobně synaptické a elektrochemické změny	přepis reverberací v Papezově okruhu (pouze epizodická?)	změny strukturální syntéza bílkovin, změna tvaru dendritů
poruchy nejsou známy	u většiny amnézií je zachována.	retrográdní amnézie po komoci mozku nebo po elektrošoku (experimentálně nebo v psychiatrii)	dlouhodobá retrográdní a trvalá anterográdní amnézie

Dlouhodobá paměť

Dlouhodobou pamětí rozumíme schopnost uchovávat informace v delším časovém horizontu. Pro informace uložené v dlouhodobé paměti je nezbytný vliv učení, dále zde probíhá proces konsolidace, který paměťovou stopu posiluje a ukotvuje.

Klinické dělení

Tabulka č. 3 Klinické dělení paměti (Hort, 2007, upraveno)

KLINICKÉ DĚLENÍ		
Okamžitá paměť (immediate, bezprostřední, krátkodobá)	Recentní paměť	Dlouhodobá paměť (remote)
do 30 sekund (např. vytáčení tel. čísla) (porušena při lézi frontálního laloku)	minuty, hodiny, dny (deklarativní paměť, je závislá na LTP – poruchy při lézi temporálního laloku, např. časně u Alzheimerovy nemoci, syndrom TGA)	roky, desítky let (porucha např. pokročilá Alzheimerova nemoc)

Okamžitá paměť

Termínem okamžitá paměť rozumíme rozsah a množství informace, kterou je člověk schopen udržet krátkou dobu ve vědomí bez pomoci aktivního učení. Při zaměření pozornosti jinam se informace z okamžité paměti ztrácí, pokud nejevíme tendenci k aktivnímu zapamatování.

Krátkodobá (recentní) paměť

V krátkodobé paměti si udržujeme informace po několik minut nebo hodin, obvykle se jedná o slova nebo události. Hort (2007) upozorňuje na terminologickou nejednoznačnost, neboť u této recentní paměti nepanuje mezi odborníky shoda nad tím, zda je tento druh paměti deklarativního nebo nedeklarativního charakteru. Pro klinické účely je toto rozdělení velmi důležité vzhledem k roli hipokampu a přilehlých struktur, které mají účast na procesech, odehrávajících se v rámci deklarativní paměti. Hort (2007), Guedj et al., (2004) a další se přiklání k názoru, že recentní paměť je již pamětí deklarativní. Rozlišení má hlavní význam pro klinickou diagnostiku Alzheimerovy choroby, kdy se ukazuje, že při poškození hipokampální oblasti je jednou ze zasažených částí právě recentní paměť, se kterou pracuje většina neuropsychologických testů paměti.

Dlouhodobá (remote) paměť

V dlouhodobé paměti se uchovávají informace dlouhodobého charakteru, vzpomínky z dětství, znalosti a vědomosti, které mohou být průběžně doplňovány. Hort (2007) se domnívá, že dlouhodobá paměť je uložena v celém mozku a pokud je dobře uložena, nepotřebuje ke svému vybavení účast hipokampu. Proto také pacienti s Alzheimerovou chorobou mají obvykle tuto část paměti zachovanou a vzpomínají si na své zážitky z dětství. V rámci dlouhodobé paměti rozlišujeme paměť referenční, která je chápána jako trvalá paměť. S funkcí dlouhodobé paměti je spojen i mechanismus retrogradní amnézie. Takzvané Ribotovo pravidlo předpokládá, že při poškození paměti jsou starší paměťové stopy poškozeny méně než novější (recentní). Větší náchylnost k poškození tedy vykazují paměťové stopy, které ještě nebyly konsolidovány. (Hort, 2007)

1.3. Mechanismy paměti

1.3.1. Kódování

Proces zpracování informace a její uložení do paměti je ovlivněn celou řadou okolností. Faktory, které na celém procesu participují, jsou nejrůznějšího druhu, kombinují se vnější vlivy (například jak často se s informací setkáváme) s vlivy vnitřními (nakolik je pro nás informace významná, jakým způsobem a kdy se k nám informace dostane, zda odpovídá naší předchozí zkušenosti, motivace k zapamatování apod.). Způsob, jakým je informace získána, zpracována a připravena pro uložení v paměti se označuje termínem kódování. Pro schopnost ukládání informací do paměti je proces kódování nesmírně důležitý a rozdíly v kvalitě paměti u zdravých jedinců jsou do značné míry důsledkem osvojení adaptivních a naopak méně vhodných způsobů kódování informace.

1.3.2. Engram

Paměťová stopa neboli engram je již od dob pokusů Karla Lashleyho jedním z nejdiskutovanějších pojmů v psychologii paměti. Hort (2007, str. 33) definuje engram jako „souhrn změn v nervové tkáni, které jako prvé informaci kodovaly a později vedly k jejímu uchování“. Moderní zobrazovací metody podpořily trvání mnoha odborníků (Pribram, 1999), že v mozku neexistuje jediné místo, kde by se dlouhodobě skladovaly informace. Další výzkumy naznačují, že informace se uchovává ve strukturách mozku, které měly nějaký podíl na jejím úvodním vnímání a dalším zpracování (Hort, 2007). Dosud nejsou mechanismy utváření engramu uspokojivě

vysvětleny, např. již zmíněný Karl Pribram (1999) se domnívá, že paměť není lokalizována žádným způsobem, ale je uložena v celém mozku na principu hologramu. Paměťová stopa (engram) je tedy přítomna v každé části mozku a latentně je přístupná vybavení z každé jeho části. Jiní odborníci (např. Gazzaniga, 2004) se domnívají, že alespoň částečně (oblastně) je paměťová stopa lokalizována u těch mozkových částí, které souvisí se způsobem získání informace. Protože většinu informací získáváme zrakem, předpokládá se, že ty oblasti kortexu, které vnímají a zpracovávají barvu, velikost nebo tvar jsou i místem uchovávání vizuální informace (Hort, 2007). Analogicky lze postupovat i u dalších modalit, prostřednictvím kterých informace získáváme. Uvedné předpoklady nás vedou k závěru, že paměťová stopa jedné informace může být lokalizována velmi komplexně. Na utváření paměťové stopy se velkou měrou podílí i předchozí zkušenost a souvislosti, které získání informace provázejí.

1.3.3. Vybavení paměťové stopy

Dlouhodobá paměť má téměř neomezenou kapacitu. Díky tomu můžeme mít v paměti uloženo obrovské množství informací, faktů, událostí, obrazů po velice dlouhou dobu. Zároveň však ne všechny uložené informace jsou dostupné při vybavování. Vybavování je komplexní a složitý proces. Nedochozí při něm k prosté syntéze uložených částí paměťové stopy, ale spíše ke znovukonstrukci celé informace. (Gazzaniga, 2004) Výsledek tohoto procesu je mnohdy neúplný, útržkovitý nebo naopak mnohem detailnější a barvitější než skutečnost. Celá situace je komplikována tím, že neúplná nebo deformovaná informace je považována za odpovídající a zpětně uložena do paměti. Při příštím vybavení se s velkou pravděpodobností objeví již ve zkreslené podobě. Pro proces vybavení z paměti je klíčová podoba nápovědy, tedy to, co aktivuje celý systém. Úspěšnost vybavení závisí dále na celé řadě okolností. Jednou z nich je kvalita a stav vědomí. Informace získané v určitém stavu vědomí (např. pod vlivem alkoholu či psychotropních látek) se za normálního stavu vědomí vybavují obtížněji než pokud se organismus vrátí do obdobného stavu vědomí, ve kterém informaci získali (Hort, 2007). Vybavení a jeho úspěšnost je dále spojena s emocemi (informace získané v dobré náladě si lidé pamatují více než informace získané při špatné náladě), se smyslovými podněty (vůně, světlo apod.) a dalšími charakteristikami.

1.3.4. Zánik paměťové stopy, zapomínání, vyhasínání

Zapomínáním obvykle rozumíme ztrátu informace z deklarativní paměti. Proces zapomínání u většiny lidí probíhá spontánně a chrání paměť před přetížením. Většina lidí z informace zobecňuje a abstrahuje podstatné informace a není přehlcena detailními charakteristikami situace, kterou vybavuje. Někteří jedinci se v tomto smyslu odlišují a dokáží již po zběžném pohledu vybavit neuvěřitelné množství informací s detailní přesností a to i po poměrně dlouhé době. Podnětné kasuistiky takových případů představil ve svém díle Antropoložka na Marsu známý americký neurolog Oliver Sacks (1997), existují i další zajímavé popisy lidí s detailní pamětí. Společná těmto případům se zdá být mimořádná úloha představivosti při jejich rekonstrukci informace.

Informace uložené v deklarativní paměti obvykle zanikají během procesu zapomínání a to tím způsobem, že jsou překryty jinými informacemi. Některé vzpomínky jsou ovšem natolik silné a důležité, že zůstávají v deklarativní paměti celoživotně. Obecně se ovšem dá říci, že zejména emočně neutrální informace v průběhu času oslabují a postupně se z dlouhodobé paměti vytrácí.

Pojmy, které souvisí s kapacitou a efektivitou deklarativní paměti, jsou následující (Hort, 2007, str. 39):

„retence - množství informací zachycených v paměti za časovou jednotku
výbavnost (recall) - je míra dostupnosti informací zachycených v dlouhodobé paměti na podkladě jiných informací přítomných ve vědomí než těch, které jsou právě prezentovány
úspora (saving) - kvantitativní vyjádření míry zapamatování. Je dána rozdílem mezi počtem prezentací nutných k naučení určité informace, což je srovnáváno s pozdějším znovunaučením téhož kritéria
znovupoznání (recognition) - míra přístupnosti k informacím zachyceným v dlouhodobé paměti na podkladě vnější prezentace týchž informací
nápověda - podání informace pomocné nebo přímo nabídka informace dříve prezentované mezi informacemi novými“

Zánik paměťové stopy u nedeklarativní paměti probíhá pravděpodobně odlišným způsobem. Hort (2007) uvádí, že paměť obsahuje mnohem více informací, než je možné vybavit přirozeným způsobem. Například neurochirurg Penfield dokázal, že velmi staré a zapomenuté události je možné vybavit přímým elektrickým drážděním temporálního laloku. Specifickým procesem zániku paměťové stopy je vyhasínání. Vyhasínání probíhá v situaci, kdy se u signálního podnětu projeví, že již není aktuální

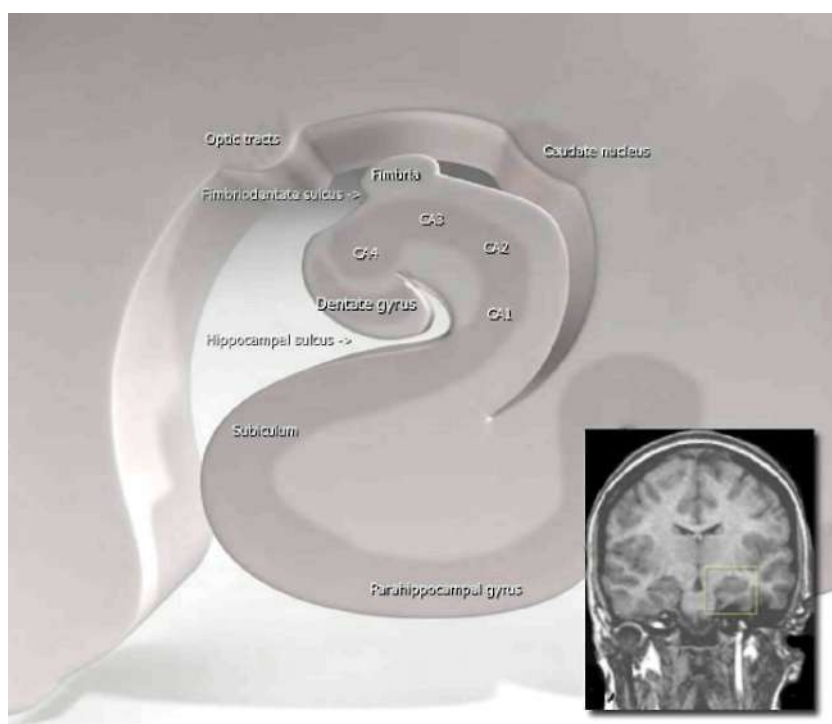
(jinými slovy že to, co signalizoval, již není pravda). Děje se tak pravděpodobně již bez aktivní účasti většiny mozkových oblastí, které se podílí na učení.

1.4. Úloha hipokampu

Významnou úlohu v procesu tvorby paměťové stopy hraje hipokampus. Podílí se na vštěpování i vybavování informace, která se stává součástí dlouhodobé deklarativní paměti.

1.4.1. Anatomie hipokampu

Hipokampus je jednou z částí archikortexu (archikortex je vývojově stará korová oblast) a označuje gyrus dentatus a cornu Ammonis (někdy označovaný jako vlastní hipokampus). Společně se subiculum tvoří tyto oblasti tzv. hipokampální formaci. V oblasti cornu Ammonis rozlišujeme několik oblastí, pro klinickou praxi jsou důležité oblasti CA1, CA2 a CA3. Oblast CA4 je někdy označována jako CA3b a tvoří ji hilus fasciae dentatae. Gyrus dentatus je umístěn proti subiculu a jeho okraj přesahuje sulcus hippocampi. Od jeho povrchu odstupuje fimbria hippocampi, oddělená od gyrus dentatum sulcus fimbriodentate. Subiculum tvoří dolní část hipokampu, pod subiculum je umístěn gyrus parahippocampalis, který je součástí anatomicky blízkého periarchikortexu. Hipokampus je lokalizován oboustranně na spodině temporálního rohu postranní komory. (Burns, 2005)

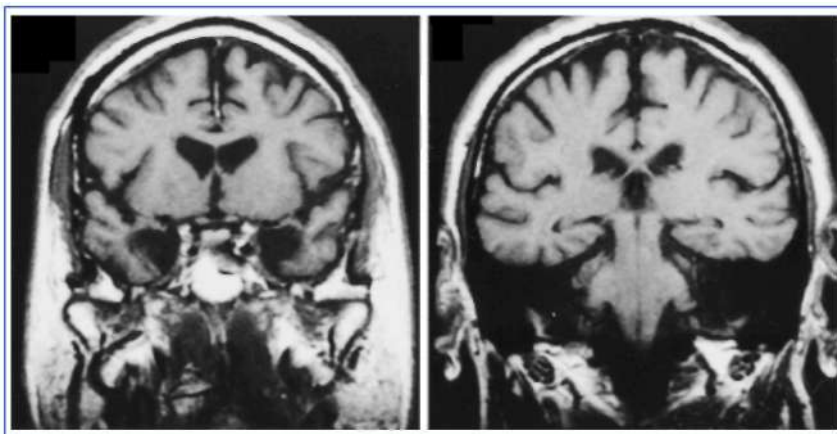


Obr. č. 1
Anatomie hipokampu
a jeho lokalizace, oblasti
hipokampu a
hipokampální formace
(zdroj
www.wikipedia.cz)

Hipokampální formace je v těsném spojení s area entorhinalis, která zajišťuje spojení s neokortexem. Hipokampální formace tvoří vnitřní hipokampální okruh, který obsahuje gyrus dentatus, cornu Ammonis, subiculum a entorinální kůra, kde entorinální kůra je jedním ze dvou hlavních výstupů z tohoto okruhu a zajišťuje oboustranou komunikaci s temporálním neokortexem. Druhý hlavní výstup představuje subiculum. To je spojeno s temporálním neokortexem, enterinální kůrou a podkorovými strukturami, odkud se spoje šíří zpět do celé hipokampální formace. Tento systém se nazývá Papezův limbický podkorový okruh, má vztah nejen k paměti, ale i k pohlavní roli, teritorialitě, emocím a dalším funkcím, důležité je v tomto kontextu propojení s amygdalou.

1.4.2. Funkční úloha hipokampu

Úloha hipokampu v ukládání paměťové stopy zejména do deklarativní paměti byla předmětem výzkumu již od třicátých let minulého století, kdy již zmiňovaný neurochirurg W. Penfield zkoumal paměťové odpovědi u pacientů po elektickém podráždění temporálního laloku. Již klasickou prací je kasuistika pacienta H. M., kterou uveřejnili v roce 1957 W. Scoville a B. Milnerová. H. M. od dětského věku trpěl epilepsií, která se nadále zhoršovala a měla původ v temporálním laloku. Po chirurgickém zákroku, kdy mu byl oboustranně odebrán vnitřní povrch temporálního laloku včetně hipokampu (srov. obr. č. 2.) , ustaly epileptické záchvaty, pacient však utrpěl závažnou poruchu paměti. H. M. nedokázal žádné nové informace přepisovat z krátkodobé paměti do paměti dlouhodobé (Hort, 2007). Pacient si nedokázal zapamatovat žádné informace, které získal po operaci. Přesto bylo experimentálně dokázáno, že je schopen určitých forem učení. Analýza kasuistiky vedla v pozdější době k rozdělení paměti na deklarativní a nedeklarativní.



Obr.. č. 2
Snímek pacienta H. M.
před operací a po
vyjmutí hipokampů
(Scoville&Milner, 1957)

V další historii se objevilo několik obdobných kasuistik osob s postižením hipokampu, společným rysem byla neschopnost zapamatovat si nic nového, zatímco staré vzpomínky byly normálně zachovány. Pacienti si byli své poruchy dobře vědomi, jejich krátkodobá paměť byla zachována a ačkoliv měli subjektivní pocit neschopnosti tvorby paměťových stop, fungovali u nich mechanismy učení, které souvisí s nedeklarativní pamětí.

Spojení hipokampu a deklarativní paměti je ovšem pouze dočasné a omezuje se na průběh učení a konsolidace. Toto období může v závislosti na charakteru informace trvat dny nebo i roky. Posléze následuje období reorganizace a stabilizace paměťové stopy, kdy se úloha hipokampu postupně snižuje. Informace se posouvá z hipokampální formace do jiných kortikálních oblastí (Mesulam, 2000). V těchto oblastech je paměťová stopa stabilnější a méně náchylná k poškození. Hipokampus je tedy nezbytný pro ukládání a tvorbu paměťové stopy v dlouhodobé paměti. Informace však nepostupuje tak, že by byla nejprve uložena v hipokampu a poté přešla do jiných korových oblastí, podle Horta (2007) je paměť v těchto korových strukturách obsažena hned od počátku. Podstatné vlastnosti informace jsou však nejprve po různě dlouhou dobu přítomny v hipokampu, který tak tvoří bránu pro vstup informace do dlouhodobé paměti. Hipokampus zejména uchovává informace o tom, kde je co v korových oblastech uloženo. V počátku je tedy důležitý pro ukládání i vybavování paměti. Dále tyto vlastnosti informace konsoliduje v mnoha korových oblastech, které koordinovaně i když paralelně zmíněné atributy informace uchovávají. Na konci procesu jsou tyto korové oblasti schopny uchovávat a vybavovat informaci bez pomoci hipokampu. Když se vrátíme k případu pacienta H. M., také v jeho případě bylo zřejmé, že není schopen zapamatování si nových informací, starší informace uložené a konsolidované v korových oblastech však vybavoval i nadále. Na vznik a uchování paměťové stopy mají vliv i jiné pomocné mechanismy, jejichž role není dosud uspokojivě vysvětlena, jako je například pozornost, emoce, motivace a další.

1.5. Stárnutí a paměť

S přibývajícím věkem člověka se objevují průvodní známky stárnutí, které se samozřejmě nevyhýbají ani oblasti paměti. Prudký nárůst incidence a prevalence onemocnění, která se projevují mimo jiné i poruchami paměti, jako jsou zejména demence různých typů, vede k tomu, že se označují za onemocnění typicky věkově vázaná. Ve skutečnosti ovšem všichni starší lidé nemusí nutně těmito onemocněními trpět. V minulosti příznaky především Alzheimerovy choroby natolik splývaly

s předpokládanými projevy stárnutí, že bylo považováno za zcela normální, že lidé se zvyšujícím se věkem ztrácejí paměť a kognitivní schopnosti. Projevům Alzheimerovy choroby ve starším věku byl vyhrazen termín senilita, od kterého se odlišovala tzv. presenilní demence, která odpovídala projevům Alzheimerovy choroby v mladším věku. Později se začalo rozlišovat mezi Alzheimerovou chorobou a „stařeckou demencí Alzheimerova typu“. S rezidui tohoto rozdělení se můžeme setkat i v 10. vydání Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), která dodnes odděluje „Alzheimerovu demenci s časným počátkem“ a „Alzheimerovu demenci s pozdním počátkem“ (věková hranice 65 let). Ve společnosti dodnes panuje přesvědčení, že poruchy paměti a kognitivních funkcí ve vyšším věku souvisí se zhoršujícím se prokrvením mozkových tkání, vzniklým vlivem aterosklerotických změn. Toto přesvědčení se stalo natolik běžným, že označení „skleróza“ a termín „sklerotik“ je používán téměř jako synonymum pro poruchy kognitivních funkcí a pro lidi, kteří jimi trpí.

1.5.1. Normální stárnutí

Výzkum normálních projevů stárnutí u zdravých seniorů je komplikován značnou variabilitou kognitivní výkonnosti, která má řadu příčin. Mezi tyto příčiny patří vliv přidružených onemocnění (diabetes, hypertenze, apod.), které kognitivní funkce ovlivňují. Nezanedbatelný podíl ovšem mohou mít i dlouhodobě užívané léky nebo kombinace léků a další farmakologické vlivy. Samostatnou kapitolou je pak vliv nejrozličnějších psychiatrických onemocnění, zejména depresí, které jsou v pozdním věku dlouhodobě poddiagnostikovány a nedostatečně léčeny. Identifikovat a definovat normální projevy stárnutí je s přihlédnutím ke všem těmto obtížím velice citlivý proces.

1.5.2. Koncepty benigního a maligního procesu stárnutí

Již od šedesátých let minulého století bylo pozorováno, že i když jsou změny v paměti a dalších kognitivních funkcích součástí procesu stárnutí, některé formy těchto změn předcházejí rozvinutí neurodegenerativních onemocnění (Kral, 1962). Tím, že se průměrný věk dožití ve společnosti neustále zvyšuje, vzrůstá i četnost výskytu neurodegenerativních onemocnění typu Alzheimerovy choroby. Vliv těchto chorob na kvalitu života nemocných lidí je devastující, sekundárně postihují také nejbližší okolí nemocných pacientů, které se musí s následky choroby složitě vyrovnávat. V posledních 30 letech se mnoho výzkumných studií věnovalo vlivu a dopadu onemocnění způsobujících demenci a postupně se pozornost výzkumníků začala

obracet k časně identifikaci projevů, které předcházejí manifestaci demencí ve stáří. Původní koncepty se soustředily na dichotomii mezi „normálním a patologickým“ způsobem stárnutí (benigní stařecká zapomnětlivost, Kral, 1962), během dalších let se objevilo mnoho pokusů o odlišení benigních a maligních změn kognitivních funkcí ve stáří. Rediess a Caine (1996) se pokusili shrnout dosavadní poznatky o rozdílech mezi změnami v kognitivních funkcích ve stáří a identifikovali pět různých stupňů kognitivních změn, které tvoří spektrum od optimálního kognitivního stárnutí až po počínající formy demence (tabulka č. 4). Rozdíly mezi jednotlivými stupni vidí autoři zejména jako kvantitativní co se týče biologických příčin i psychologických projevů kognitivních poruch (Tuokko, 2006).

Tabulka č. 4 Škála kognitivních změn ve stáří (volně podle Tuokko, 2006)

	Úspěšné kognitivní stárnutí	ARCD (Age-related cognitive decline) nebo AAMI (Age-associated memory impairment)	MCI (Mild Cognitive Impairment)	MND (Mild Neurocognitive Disorder)	mírná nebo středně těžká demence
Popis	minimální kognitivní změny	kognitivní změny přiměřené věku	pokles v kognitivních funkcích v porovnání s věkovým průměrem, zvládání každodenních činností	pokles v nejméně dvou oblastech kognice v porovnání s věkovým průměrem, změny ve zvládání každodenních činností	paměť a nejméně jedna další oblast kognice je poškozena s přidruženou funkční poruchou
Psychometrické projevy	nadprůměrné výsledky vzhledem k věku, srovnatelné s průměrem u mladší dospělé populace	průměrné výsledky vzhledem k věku, pod průměrem mladší dospělé populace	paměť nebo jiná kognitivní funkce 1-1,5 standardní odchylky pod průměrem věkově srovnatelné populace	výkon alespoň ve dvou oblastech kognitivních funkcí 1-1,5 standardní odchylky pod průměrem věkově srovnatelné populace,	výkon v nejméně dvou oblastech kognitivních funkcí 1-2 standardní odchylky pod průměrem vzhledem k věku
Funkční projevy	aktivita, nezávislost, práce nebo aktivní odpočinek.	aktivita, nezávislost, v některých případech práce a aktivní odpočinek	nezávislost	potřeba drobné asistence, nebo nutnost opustit některé z dřívějších aktivit	jasné projevy funkčního postižení, sociálních a pracovních vztahů, nutná asistence
intervenující faktory	nezměněná úroveň inteligence, vzdělání, aktivní životní styl, dobrý zdravotní stav	dobré zdraví, pokles úrovně inteligence ve srovnání s původní výší,	pokles úrovně inteligence ve srovnání s původní výší, přítomnost rizikových faktorů Alzheimerovy choroby	pokles úrovně inteligence ve srovnání s původní výší, přítomnost rizikových faktorů Alzheimerovy choroby, může zahrnovat prodromální stadia dalších typů demence	Přítomnost klinicky zřejmých projevů demence

2. Mírná kognitivní porucha (MCI)

2.1. Definice mírné kognitivní poruchy, jejich vývoj a proměny

Mírná kognitivní porucha je relativně nově definovaným onemocněním, které v současné době prochází dynamickým vývojem. Zájem odborné veřejnosti o koncept MCI (mild cognitive impairment) se zvyšuje a stoupá i počet klinických a psychometrických výzkumů s touto tematikou. Vzhledem k tomu, že jde o poměrně nově konstruovanou diagnostickou kategorii, je koncept MCI neustále reformulován a doplňován. Termín MCI je v češtině překládán jako mírná kognitivní porucha, v literatuře se setkáme i s alternativními názvy lehká kognitivní porucha a minimální kognitivní deficit (Hort, 2007).

Protože koncept MCI je stále dynamicky přepracováván, asi nebude velkým překvapením, že v odborné veřejnosti prozatím neexistuje jeho všeobecně přijímaná definice. Collie a Maruff (2002) uvádějí 17 různých klasifikací pro mírnou kognitivní poruchu, Visser (2000) dokonce 23 a jejich výčet ještě není úplný. Rozdíly v definicích odrážejí teoretické i praktické zaměření autorů, liší se zahrnováním různého stupně kognitivního postižení, důrazem na objektivně zjištěné nebo naopak subjektivně pociťované problémy s pamětí a dalšími kognitivními funkcemi apod. Ačkoliv již mnohé koncepty byly překonány, stále existuje několik soupeřících termínů a přístupů k problematice mírné kognitivní poruchy. V následujícím přehledu uvádím alespoň některé z nich:

- Mírná kognitivní porucha (MCI) v koncepci DSM - IV

Typ 1: Krátkodobé nebo dlouhodobé poruchy paměti bez přítomnosti funkčního postižení,

Typ 2: Krátkodobé nebo dlouhodobé postižení paměti bez funkčního omezení spojené nejméně s jednou z dalších poruch: porucha abstraktního myšlení, porucha rozhodování, poruchy fatických, praktických a gnostických funkcí nebo změny osobnosti.

- Mírná kognitivní porucha (MCI) v MKN - 10

Jako nejdůležitější rysy jsou uváděny stížnosti na zhoršení výkonu v myšlení a paměti, zapomnětlivost, potíže s učením a poruchy pozornosti (zhoršená schopnost soustředit se na úkol déle než krátkou dobu). Ani jeden z příznaků není tak vážný, aby mohla být stanovena diagnóza demence, organického amnestického syndromu nebo deliria.

t

- Late-Life Forgetfulness (Blackford, La Rue, 1989)

Změny v každodenní paměti u 50-80ti letých jedinců jsou prokazovány standardizovaným sebehodnotícím paměťovým dotazníkem a na základě výkonu v inteligenčních testech. Pro stanovení diagnózy musí být výsledek mezi jednou a dvěmi standardními odchylkami pod průměrným skórem v alespoň 50% předkládaných testů.

- AACD (Age-Associated Cognitive Decline, Levý, 1974)

Snížený výkon v některé z kognitivních oblastí přítomný alespoň 6 měsíců a výkon alespoň jednu standardní odchylku pod věkovou normu v relevantních neuropsychologických testech.

- MND (Mild Neurocognitive Disorder, American Psychiatric Association, 1994)

Kognitivní porucha alespoň ve dvou oblastech trvající nejméně 2 týdny zjištěná od pacienta nebo jeho okolí a zároveň objektivně zjištěná kognitivní abnormalita.

- MCI (Mayo Clinic Group, Petersen et al., 1999)

Stížnosti na paměť zjištěné od pacienta, rodiny nebo ošetřujícího lékaře, které ovlivňují každodenní život pacienta a zároveň objektivně zjištěné poruchy paměti nebo jiných kognitivních funkcí alespoň jednu a půl standardní odchylku (nověji 1 SD) pod věkovým průměrem u standardních neuropsychologických testů, nejsou známky demence, nejsou tedy narušeny aktivity denního života.

- Malignant senescent forgetfulness (Král, 1962)

Progredující ztráta paměti spojená s dezorientací, konfabulacemi a podprůměrným výkonem v paměťových testech.

- Limited cognitive disturbance (Gurland, Dean, Copeland, 1982)

Mírná porucha paměti, která ovšem nezbytně nezasahuje do každodenního života pacienta.

- Cognitive Impairment No Dementia (Palmer et al., 2002)

Porucha kognitivních funkcí zjištěná pomocí standardních neuropsychologických testů a nesplňující kritéria demence.

Je tedy zřejmé, že koncept mírné kognitivní poruchy a dalších konceptů poruch kognitivních funkcí, které nesplňují diagnostická kritéria demencí, je stále v procesu a v budoucnu bude zajisté podléhat mnohým změnám. Aktuálně se preferuje Petersenův koncept MCI (Hort, 2005), který pohlíží na mírnou kognitivní poruchu jako na prodromální stádium demence (srov. tabulka č. 5).

Tabulka č. 5 Souvislost mezi normálním stárnutím, konceptem MCI a demencí (Smith, 2006)

normální stárnutí

MCI

demence

2.2. Petersenův model MCI

Tým klinických pracovníků sdružených kolem kliniky Mayo a kolem R. Petersena vygeneroval za posledních deset let mnoho významných výzkumných studií s tematikou MCI a jejich koncept MCI je zřejmě nejrozšířenější. Přesto i v poměrně krátké historii byl již několikrát přepracován a stále je v procesu doplňování a změn v diagnostických kategoriích i v samotném konstruktu MCI.

2.2.1. Výzkumné práce na klinice Mayo

Výzkumné práce na klinice Mayo prošly několikaletým vývojem. V období let 1986 – 1994 pracovali na klinice Mayo se skupinou pacientů starších 65 let, kteří prošli běžným vyšetřením u ošetřujícího lékaře a uváděli nebo u nich byl zjištěn kognitivní deficit. Tento výběr byl doplněn kontrolní skupinou, která genderově, věkově, vzděláním a dalšími charakteristikami odpovídala experimentální skupině. Cílem byla především identifikace a definice konceptu MCI. V období 1994 – 2004 byla sledována skupina přibližně 500 lidí ve věku 70 – 89 let bez kognitivního deficitu, postupně byla tato skupina rozšiřována a sledovaly se u ní případné změny v kognitivních funkcích. V roce 2007 měla skupina cca. 1000 sledovaných osob. V centru zájmu byla míra konverze zúčastněných osob do demence Alzheimerova typu i do dalších forem demence. Od roku 2004 výzkumníci kliniky Mayo vytvářejí stratifikovaný populační výběr jedinců mezi 70-90 lety a soustředí se na prevalenci a incidenci MCI. Data z tohoto posledního výzkumu zatím nejsou k dispozici.

Ve všech případech zúčastněné osoby prošli standardním neurologickým vyšetřením. V rámci následného neuropsychologického vyšetření byli spolupracující osoby testovány diagnostickou baterií, která se v průběhu období mírně lišila. Mezi roky 1986 – 1998 se používali dvě verze, diagnostická a výzkumná. Diagnostický set

obsahoval Wechslerův test inteligence WAIS-R, Wechslerův test paměti (WMS-R), Paměťový test učení (AVLT) a subtest čtení z Wide-Range Achievement Test-Revised (autoři Jastek, Wilkinson). Výzkumný set byl tvořen Dementia Rating Scale (autor Mattis), Free and Cued Selective Test (autor Bushke), Controlled Oral Word Association Test (COWAT) (autoři Benton et al.), Category Fluenci (autoři Monsch et al.), a Boston Naming Test (Kaplan et al.). V období 1994 – 2004 byly nahrazeny Wechslerovy testy inteligence a paměti (WAIS-R a WMS-R) v diagnostické baterii jejich novějšími variantami WAIS III a WMS III. Do diagnostické baterie byla také začleněna Reyova komplexní figura.

Na základě těchto studií byla vygenerována diagnostická kritéria pro MCI, která byla již dvakrát týmem kolem P. Petersena přepracována. Jejich podobu a případné rozdíly zachycuje tabulka č. 6. Nejzajímavějším momentem diagnostických kritérií je zřejmě role neuropsychologických testů. Původní požadavek na skóre v hodnotě 1 – 1,5 standardní odchylky od věkového průměru v kterémkoliv neuropsychologickém testu je v poslední době nahrazován tendencí ke klinické diagnostice MCI i v případech, kdy je výsledek stále ještě ve věkové normě, ale došlo k subjektivnímu významnému zhoršení výkonu. Pro tyto případy byla dříve postulována kategorie pre-MCI, kterou tvořili osoby obvykle s vyšším vzděláním a vyšší úrovní výkonu v testech kognitivních funkcí, u kterých došlo k poklesu výkonnosti, ale přesto psychometricky zůstávají v pásmu normy. Smith (2006) doporučuje rozšíření kategorie MCI i o koncept pre-MCI pomocí klinické diagnostiky. Výhodou tohoto přístupu je, že se zvyšuje šance detekovat případné kognitivní změny i u lidí s vyšší výkonností v kognitivních testech. Na druhé straně se tím komplikuje již tak heterogenní definice MCI.

Tabulka č. 6 Proměny Petersenových diagnostických kritérií MCI (volně podle Smith, 2006)

	Původní diagnostická kritéria (Petersen et al., 1995)	1. revize (Smith et al., 1996)	2. revize (Petersen et al., 1999)
Kognitivní funkce	Stížnosti na zhoršující se kognitivní výkonnost, obvykle zahrnující obtíže s pamětí	Stížnosti na problémy s pamětí od pacienta nebo jeho okolí	Stížnosti na poruchy paměti
Celková kognice	Výsledek screeningových testů kognitivních schopností (jako například MMSE) ve věkové normě	Globální kognitivní funkce v normě	Obecné kognitivní funkce v normě
Specifická kognitivní poškození	Výsledky paměťových testů se blíží směrodatné odchylce 1,5 a více ve věkové skupině pacienta	Objektivně zjištěná porucha paměti nebo jiných kognitivních funkcí je větší než 1,5 standardní odchylky ve věkové skupině pacienta	Podprůměrná paměť vzhledem k věku
ADL (Activities of daily living, běžné každodenní činnosti)	ADL u pacienta uchovány	ADL v normě	ADL v normě
Demence	Pacient nedosahuje diagnostických kritérií DSM-III-R pro demence	Není přítomna demence	Není přítomna demence
Výsledek klinického hodnocení demence	CDR – 0,5	CDR – 0,5	Není potřeba

2.2.2. Subtypy MCI

Nejrozšířenější a zřejmě nejsnáze diagnostikovatelnou poruchou je amnestická mírná kognitivní porucha (aMCI). Někteří výzkumníci ztotožňují mírnou kognitivní poruchu s její amnestickou podskupinou (Hort, 2007). Dalšími skupinami jsou single nonmemory domain MCI (sd-MCI), kdy je identifikována porucha jedné z kognitivních oblastí pacienta, ovšem nikoliv paměti a multiple domains MCI (md-MCI), kdy je přítomno postižení více kognitivních funkcí. Petersen (2004) dále identifikuje dvě formy multiple domains MCI, porucha kognitivních funkcí a zároveň paměti (sd-MCI+a) a porucha kognitivních funkcí bez deficitu paměti (sd-MCI-a). Rozdělení MCI i s předpokládanou etiologií jsou uvedeny v tabulce č. 7.

Tabulka č. 7 Subtypy MCI a jejich souvislost jinými onemocněními (volně podle Petersen, 1999)

Typ MCI	Počet postižených oblastí	Etiologie degenerativní	Etiologie vaskulární	Etiologie psychiatrická
Amnestická	single	Demence Alzheimerova typu	Vaskulární demence	Deprese
	multiple	Demence Alzheimerova typu		Deprese
Neamnestická	single	Fronto-temporální demence		
	multiple	Demence s Lewyho tělísky	Vaskulární demence	

Většina autorů se s výhradami přidržuje Petersenova konceptu a rozlišuje pouze mezi amnestickou mírnou kognitivní poruchou a neamnestickou mírnou kognitivní poruchou, kterou dále nazývají podle typu postižené oblasti (např. afatická MCI, dysexecutivní MCI) a upřesňují podle počtu zasažených modalit (Hort, 2007).

Petersenův model MCI je rozpracován především se zřetelem k prodromálním stádiím demencí. Zejména amnestická MCI bývá chápána jako prodromální stádium demence Alzheimerova typu. Petersen (2000) však upozorňuje, že koncept MCI je

mnohem širší a mnoho pacientů s MCI nikdy nepřejde do stadia demence, naopak značná část pacientů se během dalších let vrátí do skupiny věkově přiměřeného výkonu kognitivních funkcí. Petersenův model je v současné chvíli nejstabilnějším a nejpropracovanějším konstruktem MCI, nicméně přináší i některé nedostatky. Nejzávažnějším z nich je neschopnost pomocí Petersenova rozdělení odlišit hipokampální amnézii od poruchy vybavení frontálního typu. Jak uvidíme dále, právě toto rozdělení by mohlo významně doplnit predikci onemocnění demencí Alzheimerova typu u pacientů s amnestickou MCI.

2.3. Přístupy k diagnostice MCI

Odhlédneme-li od rozdělení subtypů mírné kognitivní poruchy, pro samotnou její definici existují podle Tuokkové (2006) tři možné přístupy. Tzv. „norm-based“ přístup, tedy porovnání výkonu pacienta v neuropsychologických nebo jiných testech s věkovou normou populace. Uznávaným standardem pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy je v současnosti výkon 1,5 standardní odchylky pod průměrný výsledek stejně staré populace. Tento přístup předpokládá, že pacienti s MCI se liší od běžné populace v kvantitativních ukazatelích spíše než v kvalitativních. Výhodou tohoto přístupu kromě jednoduchosti je nezávislost na složitosti a formě použitých neuropsychologických testů, pokud jsou standardizovány, bude vždy identifikován stejný počet lidí v pásmu mírné kognitivní poruchy. Zjevnou nevýhodou tohoto způsobu diagnostiky je fakt, že nezanedbatelné množství normálních jedinců s nízkým skórem bude ze statistických zákonitostí chybně zařazeno do skupiny pacientů s mírnou kognitivní poruchou.

Další možností definice mírné kognitivní poruchy je tzv. „criterium-based“ přístup, tedy vztáhnout diagnostiku mírné kognitivní poruchy k nějakému vhodnému kritériu, např. schopnost se o sebe postarat bez cizí pomoci apod. (kritériem ovšem může být i specificky konstruovaný typický profil skóru ve vybraných neuropsychologických testech). Výhodou tohoto přístupu je spravedlivější způsob testování, jako nevýhodu lze vidět obtížnost shody na klíčových kritériích a typických profilech tak komplexního a zároveň variabilního konstruktů jako je mírná kognitivní porucha. Jako vhodný způsob criterium-based přístupu k diagnostice MCI bývá uváděno hodnocení pomocí tzv. Instrumental Activities of Daily Living (IADL), kdy otázky směřují k analýze běžných každodenních činností pacienta a zachycují časné fáze kognitivního deficitu.

Zřejmě nejrozšířenější z přístupů k definici a diagnostice mírné kognitivní poruchy je tzv. klinický přístup, ze kterého vychází z výše zmíněného Petersenova

pojetí (2004). Doporučuje se celkové klinické posouzení výkonu pacienta v neuropsychologických testech, doplnění vyšetření o komplexní analýzu kognitivních funkcí, shromáždění dat z anamnézy od pacienta i jeho okolí a doplnění o rozbor biomarkerů, zobrazovacích metod a dalších potenciálních zdrojů informací. Výhodou klinického přístupu je jeho mnohem vyšší senzitivita, jako relativní nevýhodou je možné považovat odbornou náročnost na diagnostiku a delší čas potřebný k analýze všech zdrojů informací. Přes uvedené problémy však výhody klinického přístupu převyšují jeho nevýhody.

Vrátíme-li se k definicím MCI, jak dále uvidíme, jejich formulace určuje i mnoho dalších proměnných, jako je epidemiologie choroby, rizikové faktory a další, které jsou významně determinovány teoretickými východisky autorů výzkumů a klinických studií. Většina autorů navrhuje chápat mírnou kognitivní poruchu jako mezičlánek mezi normálním procesem stárnutí a počátečními stadii demence (Tuokko, 2006). Názory výzkumníků se ovšem výrazně liší v tom, zda definovat MCI pouze ve vztahu k demenci jako její prodromální stadium, nebo zda je koncept MCI mnohem heterogennější a patří do něj i poruchy, které mají souvislost s odlišnými příčinami (deprese, delirium apod., tab. č. 8). Jak jsem již uvedl, někteří autoři (např. Hort, 2007) doporučují zabývat se pouze nejrozšířenější z podob MCI, tedy amnestickou MCI (single i multiple domains). Prozatím v odborné veřejnosti nepanuje shoda na tom, zda se u MCI jedná o samostatné onemocnění nebo pouze syndrom jiných typů onemocnění.

Klinický význam diagnostiky mírné kognitivní poruchy vzrůstá v posledních deseti letech v souvislosti s rozšířením medikamentů, které zpomalují nebo dokonce zastavují progresi demence Alzheimerova typu. Snahou lékařů i psychologů je diagnostikovat pacienty, u kterých hrozí akutní progrese do počínajících stadií demence a zpomalit či zastavit tak její nástup. Proto se také neustále zpřesňují diagnostická kritéria MCI a jejích subtypů.

Tabulka č. 8 Příčiny MCI (Konrád, 2005 str. 5)

1. Zjevné příčiny MCI: mohou být snadno diagnostikovány klinickým vyšetřením a/nebo pomocnými vyšetřeními

ireverzibilní	reverzibilní
Parkinsonova n., Huntingtonova n., těžké mozkové trauma, infekce mozku, velký nádor mozku, krvácení do mozku, velké mozkové infarkty, rozsáhlé patol. změny bílé hmoty.	Těžká deprese, psychotické poruchy, dlouhodobá a těžká intoxikace alkoholem, návykovými látkami, těžký deficit vit. B12 a thiaminu, nekorigovaný diabetes mellitus, neléčené poruchy štítné žlázy.

2. Poruchy se silnou vazbou k MCI: nemohou být snadno diagnostikovány klinickým vyšetřením a/nebo pomocnými vyšetřeními

ireverzibilní
Prodromální (latentní) stadia Alzheimerovy n., n. s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, vaskulární demence, počínající Parkinsonova nebo Huntingtonova n. a další

3. Poruchy se slabou vazbou k MCI

ireverzibilní	reverzibilní
Mírné mozkové poranění, transitorní ischemická ataka, epilepsie, snížená mozková perfuze. Lehčí deprese, bipolární porucha, úzkostné poruchy	Lehčí deprese, bipolární porucha, úzkostné poruchy, kompenzovaný diabetes mellitus nebo poruchy štítné žlázy, mírný deficit thiaminu nebo dalších vitaminů, srdeční insuficience, chronická obstrukční plicní n., anémie, těžká ledvinná a jaterní onemocnění, poruchy sluchu, „normální stárnutí“, psychologické problémy v práci, vztazích, generační změny, tělesné nemoci, strach z demence.

Schéma 1: Model kognitivního stárnutí

2.4. Výzkumné studie související s MCI

Zahraniční výzkumné studie mírné kognitivní poruchy procházejí významným rozmachem v posledních deseti letech. Odlišují se podle jednotlivých konceptů a použitých diagnostických kritérií i podle cílů, které sledují. Kromě výše popsané práce týmu kolem Petersena a kliniky Mayo existuje celá řada dalších výzkumných a klinických skupin, revidujících a rozšiřujících problematiku mírné kognitivní poruchy, například Leipzig Memory Clinic v sousedním Německu (Wolf, Gertz, 2006) a další.

V centru pozornosti výzkumníků bývá především zjišťování počtu pacientů s mírným kognitivním deficitem, kteří během dalšího období (obvykle v horizontu 1-5 let) konvertují do některé z demencí. Nejvíce studií se věnuje vztahu mírné kognitivní poruchy a vzniku demence Alzheimerova typu (Tuokko, 2006), zkoumána je ovšem i souvislost s vaskulární demencí, demencí s Lewyho tělísky a frontotemporální demencí (Machulda, 2003.).

2.4.1. Výzkum The Sunnybrook Memory Study

Významnou studií, zkoumající souvislost konceptu MCI a predikci vzniku Alzheimerovy choroby představuje projekt The Sunnybrook Memory Study (Tierny, 2006). V rámci tohoto projektu se od roku 1991 sleduje schopnost predikce vzniku demence Alzheimerova typu u vybraných neuropsychologických testů a zároveň predikce genetických vyšetření zejména v souvislosti s genem ApoE4 (podrobněji v kapitole 2.6.1. Patogeneze amnestické MCI). Sekundárně byla v rámci studie ověřována i přesnost predikce Alzheimerovy nemoci u Petersenova konstrukt MCI. Osoby zařazené do studie byli diagnostikováni lékaři pomocí screeningového vyšetření MMSE, dále prošli běžným somatickým screeningem doplněným o analýzu výsledků zobrazovacích metod CT a SPECT a výsledků krevních testů, metabolických funkcí apod. Byly dodržovány diagnostické standardy pracovní skupiny NINCDS-SDRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders Association and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders), které jsou aktuálním etalonem při diagnostice demence Alzheimerova typu. Účastníci následně administrovali diagnostickou baterii neuropsychologických testů, jejichž administrátoři nebyli informováni o diagnóze lékařů. Analyzovanými neuropsychologickými testy byly: subtesty Informace a Orientace (Wechsler Memory Scale (WMS), subtest Visual Reproduction Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), oddálená reprodukce, CVLT (California Verbal Learning Test), sudá nebo lichá čísla

v Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association Test (písmena P,R,W) (autoři Spreen & Benton); Category Fluency (jména zvířat); Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised, subtesty Opakování čísel, Podobnosti a Symboly, Read Perceptual Closure Test (autoři Benton & Hamser)

Účastníci, kteří dali souhlas s odběrem krve, byli dále vyšetřeni na přítomnost genu ApoE-4.

Výsledky The Sunnybrook Memory Study jsou pro klinickou praxi velice inspirující, autoři po analýze neuropsychologických testů vybrali jako nejvhodnější variantu pro predikci konverze pacientů během dvou let do demence Alzheimerova typu kombinaci RAVLT delayed recall (oddálené vybavení). a subtestu Mental Control Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R). Spojením těchto dvou subtestů byla vytvořena diagnostická screeningová baterie označená zkratkou API (Alzheimer Predictive Index). Autoři sledovali i predikci neuropsychologických testů u pacientů, kteří přešli do Alzheimerovy demence po 5 letech a dokonce po 10 letech, V pětiletém horizontu nejlépe predikuje podle autorů RAVLT delayed verbal recall, subtest Informace Wechsler Memory Scale (WMS) a test verbální fluence – zvířata. V desetiletém horizontu predikoval Alzheimerovu chorobu do jisté míry pouze RAVLT delayed verbal recall (oddálené verbální vybavení).

Analýza predikce Apoe-4 u pacientů, kteří později konvertovali do Alzheimerovy choroby prokázala, že přítomnost ApoE-4 je dobrým prediktorem AD. Na druhé straně přiřazením vyšetření na přítomnost ApoE-4 k výsledkům diagnostické baterie API nezměnilo její prediktivní hodnotu (zůstala stejná jako bez vyšetření na přítomnost ApoE-4).

Autoři se také zabývali schopností mezi kliniky hojně rozšířené screeningové baterie MMSE predikovat pacienty, kteří konvertovali do Alzheimerovy choroby (AD). Nejlepším tzv. „bodem zlomu“ (cut-off skóre) byl výsledek 27 bodů, pacienti skórující níže v budoucnosti častěji onemocněli AD. Nicméně pouze použití výsledků MMSE není dobrým prediktorem Alzheimerovy choroby, lepších výsledků se podle autorů docílí doplněním MMSE o 19-bodovou Informant Rating Scale z části H Cambridgeské diagnostické zkoušky (Cambridge Diagnostic Examination, CAMDEX). Kombinace MMSE a Informant Rating Scale může podle autorů do jisté míry nahradit v klinické praxi použití API (Alzheimer's Predictive Index).

Analýza užitečnosti konceptu MCI v predikci Alzheimerovy choroby u pacientů s mírnou kognitivní poruchou ukázala při srovnání s ostatními výzkumy (Petersen, 2004, Ritchie, 2001) odlišné výsledky, konverze pacientů diagnostikovaných jako MCI do AD byla v prvním roce 41 % a v druhém roce dokonce 60%, což je několikanásobně

více než u jiných srovnatelných výzkumů (Petersen cca 12% za rok, Ritschie 3 – 9% za rok). Rozdíl autoři spatřují v odlišné skladbě pacientů i v nestabilitě teoretického konceptu MCI (respektivě různých diagnostických kritérií pro MCI).

2.4.2. Studie PAQUID

Specifickým druhem výzkumných studií jsou ty, které zpětně uplatňují nová diagnostická kritéria různých konceptů mírné kognitivní poruchy na již proběhlé výzkumy rozšíření demencí a dalších onemocnění v populaci. Takovouto studii provedl autorský tým Fabriquole, Barberger-Gateau, Dartigues, kteří reanalyzovali známou francouzskou populační studii PAQUID (Fabriquole, Barberger-Gateau, Dartigues, 2006). Původní studie začala v roce 1988 a trvala deset let, zahrnuto bylo 2792 osob (vybráno z 4050 osob). Do výzkumu byli zahrnuti lidé nad 65 let, kteří žili v domácím prostředí a souhlasili se zařazením do projektu. Účastníci výzkumu byli vyšetřeni pomocí Katzovy škály aktivit běžného života Activities of Daily Living (ADL), dále baterií neuropsychologických testů, která obsahovala Mini Mental State Examination (MMSE), Forma E Bentonova Vizuálně Retenčního Testu (BVRT), test sémantické verbální fluence Isaacs Set Test (IST), test selektivní pozornosti (Zazzo's Cancellation Test (ZTC), subtest Digit Symbols Substitution Test Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) a subtest podobnosti WMS-R. Diagnostika demencí byla prováděna podle diagnostických kritérií DSM III-R, NINCDS-SDRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders Association and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders) a Hachinského skóre.

Autoři studie při reanalýze dat definovali dvě kategorie v souvislosti s konceptem mírné kognitivní poruchy, kategorii MCI, jejíž definice přibližně kopíruje Petersenovu definici a nově utvořenou kategorii OCIND (Other Cognitive Impairment with No Dementia) pro jedince, kteří nesplňovali kritéria demence nebo MCI a přesto vykazovali mírnou poruchu kognitivních funkcí. Tyto kategorie byly srovnávány s kategorií osob bez projevů mírné kognitivní poruchy. Výsledky ukázali, že obě vytvořené kategorie MCI a OCIND vykazují vyšší riziko pro vznik Alzheimerovy choroby než skupina bez kognitivních obtíží (MCI 8,3% během 1 roku, OCIND 7,1% během 1 roku X skupina bez kognitivních obtíží 1,7% během 1 roku). Rizika pro konverzi do jiných forem demence nejsou tak průkazně odlišné jako u Alzheimerovy choroby (MCI 0,75, OCIND 1,7, skupina bez kognitivních obtíží 0,53). Výsledky analýzy studie PAQUID se zřetelem ke konceptům MCI a OCIND ukazují na značnou heterogenitu obou konceptů. V obou případech je statisticky významnější riziko konverze do demence Alzheimerova typu.

2.4.3. Další projekty

Z dalších známých populačních výzkumů ve vztahu k MCI uveďme alespoň Kungsholmen projekt (Palmer, Bäckman, Small, Fratiglioni, 2006), Medical Research Council Cognitive Funktion and Aging Study (Fleming, Matthews, Chatfield, Brayne, 2006) nebo Melbourne Aging Study (Collie, Maruff, Darby, Maters, Currie, 2006). Všechny zmíněné studie do značné míry potvrzují závěry o predikční hodnotě konstruktů MCI při konverzi pacientů do demence Alzheimerova typu, upozorňují také na již několikrát zmíněnou značnou heterogenitu konceptu MCI.

Významnou přidanou hodnotu všech těchto výzkumů představuje počet jedinců, kteří se naopak během dalšího období posunou zpět mezi nedeficitní populaci nebo setrvají ve fázi mírné kognitivní poruchy. Tyto skupiny prozatím stojí poněkud stranou zájmu výzkumníků, ačkoliv by klinická analýza jejich životních příběhů mohla přinést mnoho zajímavých poznatků.

2.5. Epidemiologie a rizikové faktory MCI

S přihlédnutím ke značné variabilitě a heterogenezi celého konceptu MCI asi nikoho nepřekvapí, že údaje o prevalenci pacientů s mírnou kognitivní poruchou se poměrně značně liší. Hort (2007) uvádí prevalenci pacientů s amnestickou MCI průměrně na 1 až 3% celkové populace. Tuokko (2006) shromáždila přehled výzkumných studií, které se prevalencí mírné kognitivní poruchy věnují. Hodnoty prevalence v nich varíují od 1 do více než 30 procent v různých věkových skupinách. Údaje o incidenci jsou ještě méně jasné, podle Horta (2007) se pohybují v rozmezí 8 – 25 nových případů na 1000 obyvatel za rok, jiní autoři (např. Busse, 2003) uvádí rozmezí 8 – 77 nových případů na 1000 obyvatel za rok. Prevalence i incidence jsou pevně spojené s používanou definicí mírné kognitivní poruchy. Rizikovým faktorem (Hort, 2007) jsou změny na MRI – multiinfarktové změny, atrofie, deprese, afroamerický původ a přítomnost ApoE4.

Asi největší zájem výzkumníků vzbuzuje procento pacientů, kteří konvertují do některé z forem demence. i v tomto případě výsledky varíují zejména se zřetelem na použitá diagnostická kritéria mírné kognitivní poruchy (tabulka č. 9). Použijeme-li Petersenova kritéria, průměrně 15% pacientů s MCI (zejména s amnestickou formou) každý rok konvertuje do Alzheimerovy choroby (Hort, 2007), neamnestické typy MCI přecházejí významně častěji do vaskulární demence, demence s Lewyho tělísky nebo do frontotemporální demence. Podle Petersena (2004) celkem 80 procent pacientů s amnestickou formou MCI během 6 let konvertuje do stadia demence.

Tabulka č. 9 Progrese do stadia demence u různých konceptů poruch kognitivních funkcí (volně podle Tuokko, 2006)

autor	diagnostické kritérium	procento progrese do demence
Ritchie et. al., 2001	AACD	28,6% do 3 let
Tuokko et al., 2003	CIND	47% do 5 let
Tuokko et. al., 2000	CIND	50% do 5 let
Unverzagt et al., 2001	CIND	26% do 8 měsíců
Ritchie et. al., 2001	MCI	11,1 do 3 let
Larrieu et al., 2002	MCI	8,3 za 1 rok
Amieva et al., 2004	MCI	32,2% do 2 let
Fisk et al., 2003	MCI	71% do 5 let
Busse et al., 2003	MCI	10 – 55% do 3 let
DeCarli et al., 2004	MCI	33% do 3 let
Ganguli et al., 2004	a-MCI	27% do 10 let
Meyer et al., 2002	MCI	25,1% do 3,75 let
Morris et al., 2001	MCI	60,5% do 5 let
Jack et al., 1999	MCI	33,75% do 32,6 měsíců

2.6. Amnestická MCI

Další uvažování o vývoji konstruktů MCI je pevně spojeno s tím, jak se definice MCI a její diagnostická kritéria budou zpřesňovat. Heterogenita konceptu mírné kognitivní poruchy naznačuje, že Petersenův koncept MCI a jejích subtypů bude nadále analyzován směrem k prevalenci jednotlivých typů onemocnění, které na ni navazují a pohled na mírnou kognitivní poruchu jako na prodromální stadium demencí se stane všeobecně sdíleným.

Protože amnestická forma mírné kognitivní poruchy (aMCI) je v klinické praxi zdaleka nejrozšířenější, je pravděpodobné, že zájem výzkumníků i kliniků bude o tuto diagnostickou subjednotku nadále vzrůstat. Zejména souvislost s počátkem Alzheimerovy choroby a možností její časně diagnostiky je již v současnosti tématem, které v odborné literatuře i klinické praxi dominuje (Tuokko, 2006).

2.6.1. Patogeneze amnestické mírné kognitivní poruchy

V průběhu stárnutí prochází celý náš organismus poměrně významnými změnami. Tyto změny se nevyhýbají ani mozku, dochází ke zmenšování jeho hmotnosti, k atrofii neuronů, probíhají i změny na synapsích. Předpokládá se, že u pacientů s mírnou kognitivní poruchou dochází k významnějším změnám. V případě natolik heterogenního konceptu jako je mírná kognitivní porucha, lze však jen velmi těžko

specifikovat typické změny související s tímto onemocněním. Výzkumné studie se nejvíce věnují patogenezi amnestické MCI jako prodromálního stadia demence Alzheimerova typu. Proto se u patogenetických studií u amnestické MCI analyzují především neuroanatomické a neurochemické změny spojené s možným rozvojem AD. Přidržíme-li se tohoto přístupu, který vychází zejména z výzkumů Petersena a jeho kolegů z kliniky Mayo (Smith, 2006), můžeme popsat alespoň některé typické mechanismy, které se u pacientů s aMCI objevují.

Stejně jako u Alzheimerovy choroby (AD) i u amnestické MCI lze rozdělit případné změny na několika úrovních (Morris, 2001, Fanfrdlíková, 2006):

makroskopické

mikroskopické

extracelulární

intracelulární

Makroskopická úroveň

Nejvýznamnější změnou na makroskopické úrovni je atrofie kortiko-subkortikálních oblastí mozku. Atrofie obvykle zasahuje obě hemisféry a postupuje z parietální a temporální oblasti směrem k oblasti frontální. Pro diagnostiku možné konverze pacientů amnestické MCI do AD se ukazuje jako klíčová hipokampální oblast a entorhinální komplex, respektive možné změny objemu těchto částí, zjišťované pomocí MRI. Morris (2004), Smith (2006), Petersen (2004) a další přinesli přesvědčivé množství důkazů o tom, že na základě zmenšujícího se objemu hipokampu a entorhinálního komplexu lze poměrně úspěšně rozlišovat mezi osobami s normálním průběhem stárnutí, amnestickou MCI a AD. Některé výzkumy naznačují, že levá oblast hipokampu je v počátečních fázích AD více zasažena než pravá (Wolf, 2001), ostatní výzkumy (např. Jack et al. 1997) tento názor nevyklučují ani nepotvrzují. Závěry zmíněných výzkumů ohledně míry atrofie hipokampu u skupiny pacientů s amnestickou MCI ovšem platí zejména pro tu část osob, která během několika let letech konvertuje do AD. Pro klinickou praxi by bylo užitečné v rámci amnestické MCI rozlišovat hipokampální amnestickou MCI a nehipokampální amnestickou MCI, což současný Petersenův model neumožňuje. Tím by se posílila stabilita konceptu amnestické MCI vzhledem k predikci přechodu pacientů do demence Alzheimerova typu. Na druhé straně takové rozdělení klade specifické nároky na diagnostiku, neboť úbytek objemu hipokampů se nemusí automaticky projevit na kognitivních funkcích (paměti) pacienta a naopak, selhávání pacienta v paměťových testech hipokampální paměti nemusí znamenat, že je přítomná atrofie

hipokampální oblasti. Případná diagnostika hipokampální amnestické MCI se musí opírat o několik zdrojů informací, počínaje anamnestickými údaji, přes výsledky neurologických a neuropsychologických vyšetření, analýzu biomarkerů a výsledků zobrazovacích technik, aby byla zajištěna co největší stabilita konstruktů.

Smith (2006) dále problematizuje úlohu měření míry atrofie hipokampu při diferenciální diagnostice osob s normálním průběhem stárnutí, amnestickou MCI a AD. Při jeho analýze došel k závěru, že měření atrofie hipokampu a entorhinální kůry diskriminuje mezi těmito skupinami hůře než měření celkové atrofie mozku a zvětšování se mozkových komor (které atrofii logicky doprovází).

Mikroskopická úroveň

Extracelulární

Mikroskopické extracelulární změny souvisí u amnestické MCI stejně jako u AD s ukládáním patologické bílkoviny beta amyloidu. Beta amyloid tvoří typické shluky nepravidelného okrouhlého typu, kolem kterých dochází k destrukci mozkové tkáně. Vznikají tak neuritické (alzheimerovské) plaky v mozkové kůře, mozečku a podkorových jádrech (Fanfrdlíková, 2006).

Intracelulární

Mikroskopické intracelulární změny se projevují degenerací tau proteinu. Tau protein se uvolňuje z vazby a následně vznikají párová spinální vlákna. Tyto vlákna tvoří pro AD typické neurofibrilární klubka (neuronální klubka) a jejich působením dochází k zániku neuronů. Přítomnost tau proteinu v mozkomíšním moku může značně upřesnit identifikaci pacientů s aMCI, kteří později progredují do demence Alzheimerova typu (Mosconi et al., 2005).

Genetické faktory

Na uvedených změnách do značné míry participují genetické faktory, v centru pozornosti výzkumníků jsou především mutace genu amyloidového prekursorového proteinu (Amyloid Precursor Protein APP), mutace genu presenilinu (Fanfrdlíková, 2006) a mutace genu ApoE. V případě ApoE4 se jedná o genetický rizikový faktor, mutaci genu ApoE, který bývá označován jako lokus vnímavosti pro Alzheimerovu chorobu. Látka je zakódována na dlouhém raménku 19 chromozómu a vyskytuje se ve třech podobách, nazvaných ϵ -2, ϵ -3, ϵ -4. ApoE4 je nejméně častá forma genu, zvyšuje ovšem riziko vzniku aMCI a Alzheimerovy choroby (Fanfrdlíková, 2006).

2.7. Perspektivy konceptu MCI

Mezi přirozeným stárnutím a počátky demencí existuje velmi heterogenní prostor, kam spadají lidé, kteří z nejrůznějších důvodů vykazují poruchy paměti a dalších kognitivních funkcí a ještě nespádají do žádné diagnostické kategorie. Pro tuto nesourodou skupinu se prosadil název mírná kognitivní porucha (MCI). Všechny charakteristiky skupiny MCI, jako je prevalence, incidence apod., úzce závisí na tom, jak je MCI definována. Koncept MCI je neustále ve vývoji a jakým směrem se bude ubírat není možné v současné chvíli přesně odhadnout. Někteří autoři (Petersen et al., 2004; Smith et al., 2006; Wolf et al., 2006) směřují k charakteristice MCI jako prodromálního stadia demence Alzheimerova typu a dalších druhů demence, jiní naopak identifikují MCI jako danou úroveň mírného kognitivního deficitu bez přítomnosti znaků demence (Palmer, Bäckman et al., 2006).

Také dosud popisované subkategorie MCI procházejí rozsáhlou diskusí a vývojem. Jednou z možností je rozlišovat subkategorie MCI pomocí zasažených oblastí (amnestická MCI, neamnestická MCI, single domain, multiple domains), jak jsou definovány Petersenem (2004). Další možností je definovat subtypy podle vztahu k pravděpodobné patologii (AD, vaskulární demence, frontotemporální demence, deprese apod.). Nabízí se i možnost rozdělení podle budoucích vyhlídek osob s MCI (pravděpodobné zhoršení, stagnace, zlepšení). Palmer et al. (2006) uvádí, že každý třetí člověk diagnostikovaný v pásmu MCI konvertuje do demence, ale stejně tak každý třetí se vrátí do pásma věkového průměru. Rozdíly panují také mezi skupinami amnestické MCI a neamnestické MCI, zatímco z neamnestické MCI během tří let přejde do stadia demence přibližně stejně lidí jako ze zdravé populace, u amnestické multidomains MCI konvertuje podle různých údajů během několika let až tři čtvrtiny osob. Smith (2006). a tým výzkumníků kolem kliniky Mayo dále rozvíjí kombinovaný koncept subskupin amnestické a nonamnestické single a multiple domains MCI spojený s etiologií subtypů a jejich vztahu k různým onemocněním. Někteří další výzkumníci využívají k definici subtypů především výsledky zobrazovacích technik ve vztahu k měření atrofie hipokampu a dalších mozkových oblastí, identifikaci multiinfarktových změn v mozku, vztahu genetických faktorů k subtypům MCI a prodromálních stadií demencí apod. (např. Wolf et al., 2006). Kliničtí praktici dále doplňují rozdělení MCI o další upřesňující konstrukty (například podle názvů zasažených kognitivních funkcí (Hort, 2007).

Významnou roli hraje v celém procesu výsledek neuropsychologického vyšetření a adekvátní využití neuropsychologických testů, zejména testů paměti. Paměť a její

poruchy hraje hlavní roli ve všech diagnostických standardech, ať jde o Petersenova kritéria, kritéria MKN 10, nebo DSM IV a dalších přístupů. Výzkumy dokazují, že pouhé vyšetření pomocí screeningového test MMSE nebo vyšetření intelektu jsou pro diagnostiku MCI nedostatečné. Důraz na klinickou diagnostiku oproti diagnostice psychometrické klade zvýšené požadavky na odborné kvality psychologa, který by měl být obeznámen nejen s psychometrickými charakteristikami testů, ale i s výhodami a nevýhodami jejich klinického užití.

3. Neuropsychologické vyšetření MCI

Neuropsychologické vyšetření je nezbytnou součástí diagnostiky mírné kognitivní poruchy (MCI). Pomocí dobře strukturovaného vyšetření může neuropsycholog nebo klinický psycholog významně doplnit výsledky zobrazovacích technik a dalších informací získaných během neurologického vyšetření. Zobrazovací metody sice dobře ukazují stupeň postižení různých mozkových oblastí, ale teprve neuropsychologické vyšetření ukazuje dopad postižení na chování a kognitivní schopnosti pacienta. Nekvalitně provedené vyšetření tak může hrubě zkreslit skutečnou úroveň a rozložení kognitivních schopností pacienta. Takové zkreslení může způsobit například nevhodně zvolená diagnostická baterie, která pacienta příliš zatěžuje nebo mu naopak neumožňuje plné rozvinutí některých jeho schopností. V této souvislosti nelze nezmínit, že výběr neuropsychologických testů při vyšetření pacientů s mírnou kognitivní poruchou je podle Kulišťáka (2006) ze strany mnoha klinických psychologů bohužel nevhodný. Stále ještě hojně rozšířené používání psychometrické baterie Wechslerova inteligenčního testu WAIS, WAIS-R, WAIS III v lepším případě doplněné o Mini Mental State Examination (MMSE) je často jedinou formou vyšetření kognitivních funkcí, kterou klinický psycholog nabízí. Pro diferenciální diagnostiku MCI a doplnění klinického obrazu se jeví uvedený způsob vyšetření jako naprosto nedostatečný až zavádějící. Ideální pro neuropsychologa nebo klinického psychologa by byla možnost sledovat pacienta třeba i několik měsíců v jeho přirozeném prostředí, jak například populárně přibližuje veřejnosti americký neurolog Oliver Sacks (1995). Ačkoliv to v praxi není prozatím z nejrůznějších důvodů příliš možné, ruku v ruce s psychometrickým přístupem by měl jít i přístup co nejvíce individuální a klinický. Zvyšuje se význam diagnostického rozhovoru s pacientem i s jeho nejbližším okolím, význam analýzy anamnézy, pozorování během neuropsychologického vyšetření i mimo něj (Preiss, 2006b). Kognitivní testy se doplňují o výsledky v posuzovacích stupnicích (jak sebe posuzování, tak posuzování ze strany nejbližšího okolí pacienta) a výsledky testů aktivit běžného života (např. ADL, IADL). Neuropsychologické vyšetření bývá poměrně dlouhé a mnohdy stresující pro obě strany. Pacient se často setkává s neúspěchem, forma vyšetření může připomínat situaci pohovoru či zkoušky apod. Výsledek v testech závisí více než kdy jindy na osobnostních charakteristikách a schopnostech examinátora. Proto je nesmírně důležité během neuropsychologického vyšetření pečlivě pozorovat a vyhodnocovat motivaci pacienta ke spolupráci, jeho pozornost a celkovou náladu při vyšetření a tyto údaje také uvést v závěrečné zprávě.

Jinak mohou být výsledky psychometrických testů znehodnoceny třeba pouhým nepochopením instrukce ze strany pacienta nebo jeho neochotou kooperovat s examinátorem. Pacienti, kteří pracují v přátelské a kooperativní atmosféře, vydávají obvykle také výkon na své horní hranici na rozdíl od pacientů, kteří z nějakého důvodu s examinátorem nespolupracují nebo se dokonce vyšetření brání. Problémy validity neuropsychologického vyšetření však nejsou hlavním tématem této práce, detailně se jimi zabývá například Preiss (2006a).

Dalším diskutovaným problémem je použití vhodné neuropsychologické diagnostické baterie. Preiss (2006a) rozděluje neuropsychologické baterie na fixní a flexibilní. Fixní baterie jsou charakterizovány neměnným postupem administrace a obsahují stejné zkoušky při každém vyšetření. Flexibilní baterie se přizpůsobují řešenému problému a jsou používány velmi elasticky. Fixní baterie jsou považovány z hlediska validity a standardnosti za kvalitnější, flexibilní baterie zase více vycházejí vstříc klinické praxi, mimo jiné i tím, že jsou obvykle kratší a méně zatěžující. Nejznámějšími fixními bateriemi jsou Halstead-Reitanova neuropsychologická baterie (HRNB) a Lurija-Nebraska Neuropsychological Battery (LNNB). Fixní baterie mají jednu významnou nevýhodu, nedají se doplnit nově vyvinutými neuropsychologickými testy a v některých případech tedy „nesedí“ přesně klinickým potřebám neuropsychologa. Většina výzkumných pracovišť (Tuokko et al., 2006) se vydala cestou vytvoření vlastní neuropsychologické baterie, která nejlépe odpovídá předmětu jejich diagnostického zájmu. Baterii pak využívají dlouhodobě jen s minimálními změnami v několikaletém horizontu (Smith et al., 2006). Na následující stránce uvádím využití flexibilní neuropsychologické baterie, kterou spoluvytvořil a použil autor této práce při své praxi v Centru kognitivní neurologie Fakultní nemocnice Motol v roce 2006 - 2008. Příklad je zpracován formou krátké kasuistiky jako stručný záznam neuropsychologického vyšetření.

Kasuistika

Pacient subjektivně pociťuje cca. poslední dva roky obtíže s pamětí, udává zejména problémy s početními výkony a číslicemi obecně. Dosud nebyl pro poruchy paměti hospitalizován, poslední dva roky ambulantní léčba u obvodního lékaře. Při poslední návštěvě před dvěma měsíci pacient doporučen do neurologické ambulance FN Motol. V současné chvíli bez medikace, psychologické vyšetření dosud nedoporučeno. Obtíže s pamětí vznikly pozvolně cca. před dvěma lety, podle pana Ch. se v poslední době zhoršují. Největší problémy dělají panu Ch. čísla a jejich zapamatování, poslední dva měsíce kvůli zhoršení stavu v pracovní neschopnosti. Klient neuvádí žádné události, které by mohly mít souvislost se zhoršením kognitivních funkcí. V posledních několika letech neprodělal žádné závažné onemocnění, ani zranění. Nikdy neprodělal žádné závažné traumatické poškození. Stravovací návyky běžné, nekouří, alkohol příležitostně, v poslední době abstínuje. Problémy v rodině neuvádí, vztahy v rodině pozitivní. Pracovní vztahy v normě, trávení volného času s rodinou, poslední rok zejména s vnoučetem a dcerou. Dříve rád četl a luštil křížovky, minulé dva roky se zhoršovaly jeho schopnosti, nahrazuje pasivním sledováním televize, práce s internetem.

U lékaře vyplněn orientační test MMSE. výsledek byl 27, 3 body odečteny za špatné odečítání od 100.

Vyšetření paměťových funkcí bylo provedeno pomocí originální baterie neuropsychologických testů, doplněné o několik orientačních zkoušek. Výsledky byly doplněny polostrukturovaným rozhovorem a pozorováním.

Použité testy paměti

Orientační testy: MMSE, GDS

Verbální paměť: AVLT, Grober Bushke 16 slov

Numerická paměť: Digit span

Vizuální paměť: DMS-48, Bushke 16 slov, test hodin

Logická paměť: WMS-R subtest, příběh C (úprava Preiss)

sémantická a autobiografická paměť: polostrukturovaný rozhovor

Executivní funkce: TMT, test hodin

Verbální fluence: FAS Test

Fatické funkce: Boston naming test

Test	Výsledky	Poznámky
MMSE ^ ^ ^	27	Pět bodů odečteno za počítání, neví, jaké je dnes datum, rok i roční období udává
GDS	4	
AVLT	Celkem 33, B.sada 4, 6.pokus 5 Po 30. minutách 0!	1. pokus - 4, 2. pokus - 6, 3. pokus - 8, 4. pokus - 8, 5. pokus - 7. Pracuje pomalu, bez poruch pozornosti, distorze a opakování nejsou. Pokus po 30 minutách - není schopen vybavit ani jedno slovo, v následné rekognici správně zaškrtně 10 z 15
TMT ^ H	TMT a - 24s. TMT B - nedodělal	Instrukci pochopil, poté pracuje velmi pomalu, opakované chyby, poruchy pozornosti, druhý pokus nedodělal
FAS	Celkem 47	FAS - N: 14, FAS - K: 16, FAS - P: 17, obsah slov běžný, neopakuje slova
DIGIT SPAN	max. 6 čísel, reverse max. 4 čísla	Poruchy pozornosti, předem chce vzdát, pozitivně reaguje na povzbuzení
DMS48	7 chyb	S počítačem běžně pracuje, používá brýle na blízko
Bushke, 16 slov ^ ^ ^ H	7+9, celkem 16/16	Bez intruzí, neopakuje, spontánně 7, rekognice 9
Boston naming test	2 chyby	Nepozná pergamen, pelikán (udává tukan)
Test hodin	Bez chyb	Strategie dobrá, celkově zpomalený (3:50)
WMS-R subtest povídka C	16, 6	Skór tematických jednotek - 16, skór jednotek reprodukce - 6

Sémantická paměť: nedokáže vysvětlit přísloví (jak se do lesa volá, tak se z lesa ozývá, tak dlouho se chodí se džbánem pro vodu, až se ucho utrhne), dovede vyjmenovat hlavní města států (Kodaň, Ulánbátar, Washington, Peking), premiér ČR - nejprve neví, posléze udává správně, ale až na třetí pokus.

Z výsledku klinického vyšetření vyplývá lehký globální kognitivní deficit klienta. Klinickému profilu dominuje akalkulie, dále je přítomen dysexekutivní syndrom s izolovanou poruchou abstrakce a zachovanou verbální fluencí. Dále je přítomna porucha vybavování z verbální paměti spojená s lehkou poruchou ukládání. Objevuje se lehká porucha sémantické paměti, logické paměti, fatické a praktické funkce ušetřeny. Klinický obraz je i vzhledem k věku pacienta velmi atypický a vyžaduje doplnění o další výsledky vyšetření. Prozatím nic nespovídá pro vliv medikace, sekundárního onemocnění nebo traumatického poškození na zhoršování kognitivních funkcí. Stejně tak je nepravděpodobný vliv užívání alkoholu, psychotropních látek nebo nedostatečné výživy a špatné životosprávy.

3.1. Hlavní domény měřených kognitivních schopností

Stejně jako u diagnostiky demencí i u diagnostiky MCI lze rozdělit domény měření kognitivních funkcí do několika kategorií. V teorii se uvádí vymezení do osmi domén, které ovšem mezi sebou souvisí a navzájem se ovlivňují (Fanfrdlová, 2006). Vymezení teoreticky vychází z diagnostických kritérií pro Alzheimerovu nemoc pracovní skupinou NINCDS-ADRDA a doménami jsou paměť, řeč, praktické schopnosti, pozornost, percepce, orientace, řešení problémů, zvládání každodenních aktivit.

V klinické i výzkumné praxi lze uvedený teoretický koncept poněkud modifikovat. Při modifikaci jsem vycházel z analýzy výzkumných studií MCI, provedených v zahraničí. Metodologie neuropsychologického vyšetření se v základních bodech shoduje, ať již autoři vycházejí z jakéhokoliv konceptu MCI a sledují možnou progresy do AD (např. Petersen, 2004; Smith, 2006, Tuokko et al., 2006, Machulda et. al, 2003) nebo do jiných forem demence (např. Solfrizzi et. al., 2004). Neuropsychologické vyšetření MCI obvykle sleduje:

- celkovou úroveň kognitivních schopností (intelekt)
- paměťové schopnosti
- fatické, gnostické a praktické schopnosti
- vizuo-konstruktivní schopnosti
- exekutivní funkce
- zvládání každodenních aktivit
- v některých případech i percepční schopnosti.

3.1.1. Celková úroveň kognitivních schopností (intelekt)

Autoři výzkumných studií (Lezak, 2004) vesměs nedoporučují klinické využití kompletního Wechslerova testu inteligence (WAIS, WAIS-R, WAIS III), zejména kvůli značné časové zátěži pro pacienta i examinátora (Tierney, 2006). Přesto však v diagnostice MCI může být administrace tohoto testu užitečná, mnoho jeho subtestů je v každém případě používáno samostatně v rámci flexibilních neuropsychologických baterií vytvořených klinickými pracovišti (např. Petersen et. al., 2001, Tuokko et al., 2006). Pro klinickou praxi může být u dospělých pacientů užitečný Amthauerův test inteligence (IST), který sleduje více dimenzí inteligence a případné problémy se dají lépe specifikovat (Kulišťák, 2003). Z dalších zajímavých testů inteligence uvedme poměrně rozšířený CAS (Nagliery, Kirby), který vychází

z koncepcí Luriji a teorie PASS (Godstein, 2004). Jeho klinické neuropsychologické využití je však i v zahraničí teprve v počátcích.

Rozšířeným orientačním testem celkových kognitivních funkcí je Mini Mental State Examination (MMSE), kterou výzkumně i klinicky používá mnoho lékařů i psychologů. V České republice je to dáno mimo jiné i politikou zdravotních pojišťoven, které proplácí některé medikamenty na podkladě výsledku pacienta v MMSE (Hort, 2007). Problémem při diagnostice MCI je skutečnost, že MMSE není dostatečně citlivým nástrojem pro diagnostiku zejména exekutivních funkcí, ale i dalších schopností, takže mnoho pacientů s MCI vychází z orientačního vyšetření MMSE v normě (Smith, 2006). Alternativou k MMSE u některých studií je Mattisova škála demence (MDRS). Při detekci časných fází demencí je užitečný 7 minutový screeningový test, Škála globální deteriorizace (Global Deterioration Scale, GDS) nebo Klinické hodnocení demence (Clinical Dementia Rating, CDR)

Jako ve všech ostatních testech, i zde platí, že pro uvažování o MCI by měl výsledek ležet nejméně pod 1 standardní odchylkou vzhledem k věkovému průměru. Na druhé straně, Petersen (2004) dává velký důraz na klinický přístup při diagnostice MCI a v některých případech doporučuje nedržet se striktně psychometrického přístupu. Důležitějším podle Petersena je subjektivní pocit zhoršení kognitivních funkcí, zejména pacienti s vyšším vzděláním mohou skórovat stále na hranici normy, přesto v jejich případě došlo k významnému úbytku kognitivních schopností ve srovnání s předchozí situací (Burns et al., 2005). Screeningové vyšetření celkových kognitivních schopností může diagnostikovi napovědět, která oblast pacienta potřebuje detailnější rozbor a vzhledem k tomu i konstruovat vhodnou flexibilní diagnostickou baterii (případně ji modifikovat), nebo použít některou s baterií fixních. Neuropsychologické vyšetření, které se spokojí pouze se zjištěním celkové úrovně kognitivních schopností, není považováno za dostatečné pro doplnění informací vedoucí k definitivní diagnóze.

3.1.2. Paměťové schopnosti

Vzhledem k tomu, že poruchy paměti jsou základem k diagnostice MCI a největší počet osob s MCI trpí její amnestickou formou, vyšetření paměťových schopností je nejdůležitější částí neuropsychologického vyšetření. Ve výzkumných studiích autoři obvykle kombinují psychometrický přístup s přístupem klinickým (Tuokko, 2006).

Jak již jsem uvedl výše, aktuální Petersenův model doporučuje uvažovat o mírné kognitivní poruše v případě, že v neuropsychologických testech paměti pacient skóruje pod 1,5 standardní odchylky (nověji pod 1 standardní odchylku) vztáženou

k věkové normě a zároveň v posuzovacích škálách zkoumajících aktivity běžného života (ADL, IADL apod.) skóruje v pásmu věkové normy. Zajímavým momentem Petersenových doporučení je fakt, že nezáleží na typu neuropsychologického testu paměti, ve kterém pacient skóruje subnormálně (Burns, 2005).

Tabulka č. 10 Používané testy paměti

Vybrané neuropsychologické testy užívané pro hodnocení paměti

Komplexní: Wechsler Memory Scale-III (WMS-III)

Specifické: California Verbal Learning Test (CVLT)

Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), modifikován jako AVL

Bushke Selective Reminding Test (SRT)

Graded Naming Test

Testy verbální fluence (nejčastěji FAS nebo kategoričké verbální fluence)

Reyova-Osterrethova komplexní figura (CFT)

Benton Vizual Retention Test-Revised (BVRT-R)

Recognition Memory Test (RMT)

Uvedené testy zdaleka nepostihují celou klinickou realitu, zejména při konstrukci flexibilních baterií se používá řada doplňujících subtestů z dalších psychologických a neuropsychologických testů, zkoumajících různé aspekty paměti a rozhodnout se, které testy v relativně krátkém čase neuropsychologického vyšetření použít, může být poměrně obtížné i pro zkušeného neuropsychologa. Inspirativní pro klinickou praxi zejména vzhledem k detekci časných fází Alzheimerovy choroby by například mohly být testy čichové paměti (Strauss, 2003), prostorové paměti (Hort, 2006) apod.

V českém prostředí je pokusem o sestavení flexibilní dlouhodobé baterie Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha (Preiss, 2007). Vztah testů, které jsou její součástí a paměti objasňuje následující tabulka č. 11.

Tabulka č. 11 Souvislost druhů paměti s neuropsychologickými testy (volně podle Preisse, 2007)

Test	Oblast paměti
Paměťový test učení (AVLT)	kapacita bezprostřední paměti, oddálené vybavení, nejistota vybavení
Reyova-Osterrethova komplexní figura (CFT)	oddálená vizuální paměť, oddálené vybavení
Logická paměť (WMS-III) + rekognice	bezprostřední sluchová paměť a oddálené vybavení
Opakování čísel (WAIS-III)	pracovní paměť
Podobnosti (WAIS-R)	dlouhodobá paměť
verbální fluence	dlouhodobá paměť

3.1.3. Fatické, gnostické a praktické schopnosti

V rámci mírné kognitivní poruchy (MCI) jsou řečové funkce obvykle poměrně dobře zachovalé, podle Strausse (2006) se můžeme setkat s lehkými formami anomie, akalkulie, agrafie, alexie, poruchami gnostických a praktických funkcí.

Tabulka č. 12. Používané testy řečových a symbolických funkcí

Vybrané neuropsychologické metody užívané pro hodnocení řečových a symbolických funkcí:

komplexní: Western Aphasia Battery (WAB)
 Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)
 specifické: Boston Naming Test (BNT)
 Testy verbální fluence (nejčastěji FAS nebo kategorické verbální fluence)
 Token Test

Tabulka č. 13 Používané testy praktických a gnostických schopností

Vybrané neuropsychologické testové metody užívané pro hodnocení praktických a gnostických schopností

Test hodin (Clock Drawing)
 Reyova-Osterrethova komplexní figura (CFT)
 Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)

Testy praktických a gnostických schopností bývají velmi často nespecifické a jsou formulovány jednotlivými lékaři a psychology poměrně kreativně a různě.

3.1.4. Vizuo-konstruktivní schopnosti

Mírná kognitivní porucha (MCI) sebou jako jeden z raných projevů subnormální funkce může přinášet topografickou desorientaci, zejména na méně známých místech. V některých případech je přítomna i počáteční fáze vizuokonstrukční apraxie, porucha orientace v tělesném schématu, poruchy pravo-levé orientace, které se v praxi projevují zejména při kresebných zkouškách.

Tabulka č. 14 Používané testy vizuo-konstruktivních schopností

Vybrané neuropsychologické testové metody, užívané pro hodnocení vizuo-konstruktivních schopností

Test hodin (Clock Drawing)

Reyova-Osterreithova komplexní figura (ROCF)

Hooper Visual Organization Test (VOT)

Bentonův Vizuálně-Retenční Test (BVRT)

Pravo-levá orientace

Kostky (subtest WAIS-III)

Specifickým vyšetřením vizuo-konstruktivních schopností je projekt pod vedením Doc. J. Horta nazvaný Blue Velvet Arena (BVA) (Hort a kol., 2006). Projekt směřuje k nalezení vhodného diagnostického nástroje pro měření prostorové paměti, která bývá jednou z prvních oblastí postižených v časných fázích Alzheimerovy choroby.

3.1.5. Exekutivní schopnosti

Vyšetření exekutivních funkcí u klientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) má zásadní význam s přihlédnutím k faktu, že nejpoužívanější screeningový test v lékařské praxi MMSE není k zachycení poruch exekutivních funkcí příliš citlivý. Pro diagnostiku subtypů MCI, zejména nonamnestické MCI (naMCI) a multidomain MCI je však analýza exekutivních funkcí nezbytná. Ačkoliv v časných fázích Alzheimerovy choroby nejsou poruchy exekutivních funkcí dominantním rysem, pro jejich předpokládaný těsný vztah s funkcemi frontálního laloku jsou velice signifikantní pro časnou diagnostiku frontotemporální demence nebo vaskulární demence. Každé neuropsychologické vyšetření by se tedy mělo analýzou exekutivních funkcí zabývat. Pro poruchy exekutivních funkcí jsou typické obtíže v oblasti rozhodování, řešení problémů, plánování a abstraktním uvažování.

Tabulka č. 15 Používané testy executivních schopností

Výběr neuropsychologických testových metod užívaných pro hodnocení
executivních schopností

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Test cesty (Trail Making Test, TMT)

Stroop Test

Hanojská (Londýnská) věž

3.1.6. Zvládání každodenních aktivit

Zvládání každodenních aktivit je jednou z podmínek diagnostiky mírné kognitivní poruchy, vlastně tou hlavní, která mírnou kognitivní poruchu odlišuje od počínajících stadií demencí. Pro zjištění schopností klienta slouží celá řada klinických škál, které mohou být sebeposuzovací (vyplňuje je klient) nebo posuzovací (administrují blízké a pečující osoby).

Tabulka č. 16 Klinické posuzovací škály

Vybrané klinické posuzovací škály

Barthel Activities of Daily Living Index

Bristol Activities of Daily Living Scale

Katz Index of Independence of Activities of Daily Living (IADL)

3.2. Klinický přístup

Požadavek výkonu nejméně jednu standardní odchylku pod průměrným skórem vztaheným k věku pro diagnostiku MCI není podle Petersena (2004) nezbytným v každém případě. Petersen (2004), Smith (2006), Burns (2005), a další doporučují věnovat pozornost především výpovědi samotného klienta a jeho popisu případných stížností na paměť. Pro diagnostiku mírné kognitivní poruchy (MCI) je nezbytné analyzovat anamnézu a zejména důkladný rozhovor a pozorování klienta. V ideálním případě by bylo nejvhodnější pozorování klienta v jeho přirozeném prostředí a co nejvíce individuální přístup. Realita situace v České republice zvyšuje důraz na kvalitu diagnostického rozhovoru a to nejen s klientem, ale i s jeho bezprostředním okolím. Jak je zřejmé z hypotézy mozkové rezervy (Kulišťák, 2003), vzdělání lidé mohou relativně dlouhou dobu kompenzovat úbytek kognitivních funkcí ochranným „zásobníkem“, který jim vzdělání poskytuje a jevit se tak psychometricky v normě, ačkoliv u nich degenerativní změny mohou být již poměrně rozsáhlé. Význam klinických metod je v takových případech nedoceníitelný. Také kulturně různorodé

prostředí, které je běžné v jiných zemích a brzy bude běžným i v ČR, vyžaduje důsledně individuální klinický přístup. Ten by měl provázet celé neuropsychologické vyšetření. Vždyť právě individuální přístup, umění rozhovoru a pozorování by měly být tím hlavním, čím se psycholog odlišuje od ostatních profesí a právě zde je centrum celé psychologické práce. Bez osobního, individuálního přístupu ke klientům by se mohlo neuropsychologické vyšetření stát pouze mechanickým screeningem výkonů v jednotlivých testech. Takový přístup může obstarat i zaškolený laik nebo vhodně zvolený počítačový program. V některých případech zejména v zahraničí není neuropsycholog přítomen samotné administraci testů a jeho úlohou je diagnostický rozhovor nad výsledky testů s klientem. Obvykle to ovšem bývá v situaci, kdy je psychometrické vyšetření pouze jednou z částí komplexního pohledu na klientovi obtíže a neuropsycholog bývá v kontaktu s klientem delší dobu, sleduje jej a jeho projev v přirozeném prostředí apod. Podle mého názoru v podmínkách, které jsou běžné v České republice, by měl neuropsycholog provádět psychometrická vyšetření osobně, je to totiž mnohdy jediná chvíle, kdy může pozorovat chování klienta ve výkonové situaci. Samotný rozhovor nad výsledky testů není podle mého názoru dostatečným, neboť nedokáže zachytit kvalitativní znaky vyšetření.

3.3. Zobrazovací metody

V klinické i výzkumné praxi hrají významnou roli moderní zobrazovací metody, které přispěly v posledních letech k objasnění některých dosud skrytých procesů spojených s kognicí. Nejsou sice přímou součástí neuropsychologického vyšetření, pro svou významnou výpovědní hodnotu však výsledky neuropsychologického vyšetření mohou výrazně doplnit a obohatit. Mezinárodní standardy doporučují jako běžné vyšetření v rámci diagnostiky MCI a demencí vyšetření pomocí počítačové tomografie (CT) a magnetické rezonance (MRI). Jako přínosné ovšem ne nezbytné jsou uváděny další metody, jako je jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT), pozitronová emisní tomografie (PET) a funkční magnetická rezonance (fMRI). Zobrazovací metody významně přispěly k výzkumu prodromálních stadií demencí a jejich výskytu u pacientů s MCI a jsou zdrojem stále nových informací o problematice i nadále. Magnetická rezonance byla úspěšně používána při výzkumných studiích sledujících rozdíly mezi zdravými subjekty a lidmi s mírnou kognitivní poruchou, se zaměřením na osoby, u kterých v pozdější době byla diagnostikována AD. Výzkumy se zaměřovaly především na měření atrofie různých mozkových oblastí (specificky zejména hipokampu a entorhinální kůry) a její komparaci mezi skupinami MCI, AD a zdravých subjektů (např. Petersen, 2001).

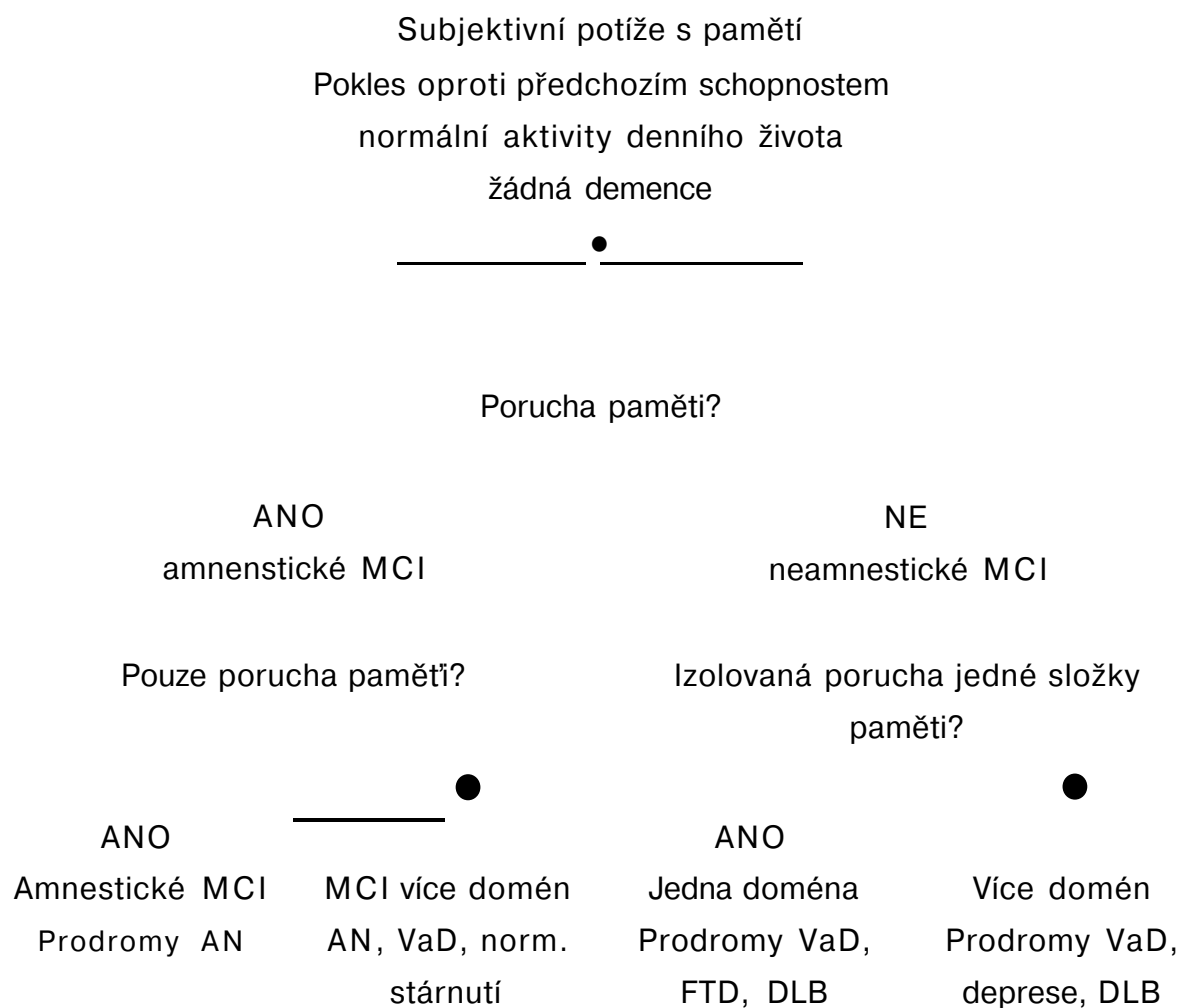
Počítačová emisní tomografie (PET) byla využívána v podobných typech výzkumů, výsledky použití obou zobrazovacích metod ukazují, že je možné na základě těchto zobrazovacích technik identifikovat osoby s MCI, které mají zvýšené riziko konverze do AD v horizontu 2 – 3 let dopředu (Karrasch, 2005).

Pomocí metody fMCI došli výzkumníci k obdobným závěrům, bylo ale složitější na základě zobrazovací techniky rozpoznat skupiny osob s MCI a AD. Obě skupiny se ovšem ve výsledcích fMRI lišily od skupiny zdravých subjektů (Machulda et al., 2003).

3.4. Rychlý pohled na diferenciální diagnostiku počínajících fází demencí v rámci konceptu mírné kognitivní poruchy

Pokud přijmeme Petersenův pohled na mírnou kognitivní poruchu (MCI) jako prodromální stadium demencí, nelze nezmínit alespoň základy diferenciální diagnostiky pro demence různého typu. Přesahovalo by však rámec a cíle této práce, abychom analyzovali důkladně jednotlivé typy demencí. Takovou analýzu lze v českém prostředí najít v publikaci Neuropsychologie v neurologii (Preiss, 2006a), kde jsou jednotlivé souvislosti popsány s mnohem větší odbornou erudicí, než je schopen podat autor této práce. Hort (2007) uvádí diagnostický algoritmus, který naznačuje souvislosti konceptu MCI a dalších potencionálních onemocnění. (tabulka č. 17) Stejně tak u Petersena najdeme stručnou zmínku o souvislostech jednotlivých subtypů mírné kognitivní poruchy s demencemi a depresí (viz výše, tab. č. 9)

Tabulka č. 17 Diagnostický algoritmus MCI podle Petersona (Hort, 2007 str. 247)



II. Empirická část

4. Popis testu DMS 48

Neuropsychologický test DMS 48 byl vyvinut pro výzkum vizuální paměti a její rekognice výzkumníky univerzity v Toulouse Barbeau, Guedj et al, 2004. Pro výzkumné účely je zdarma ke stažení na webové adrese <http://cerco.ups-tlse.fr/~DMS48/>, domovské adrese jednoho z autorů testu. Obsahuje 48 obrázků postupně prezentovaných probandovi na monitoru počítače, který je obsluhován administrátorem testu. Test je založen na oddáleném vybavení metodou výběru ze dvou možných odpovědí. Testový materiál tvoří barevné obrázky dvojího druhu (obr. č.3.).

Abstraktní obrázky, které nemohou být verbalizovány (typ 1.).

Obrázky konkrétních objektů (typ 2.).

Obr. č. 3. Typy obrázků, použité v testu DMS 48



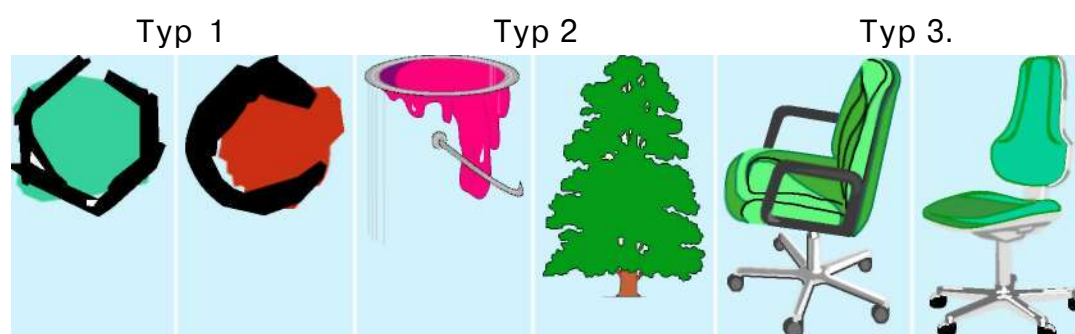
V části rekognice jsou obrázky řazeny do tří typů dvojic (obr. č. 4.).

Dvojici tvoří dva odlišné abstraktní obrazce (typ 1)

Dvojici tvoří dva odlišné konkrétní obrazce různého druhu (typ. 2)

Dvojici tvoří dva odlišné konkrétní obrazce stejného druhu (typ 3)

Obr. č. 4 Dvojice obrázků tvořící část rekognice testu DMS 48



Samotný průběh testu počíná fází kódování. Je prezentováno postupně 48 snímků tvořících Set 1. Úkolem probanda je v této fázi rozeznat, zda objekt obsahuje tři nebo méně barev, nebo více než tři barvy (tento prvek je zařazen pro podporu procesu kódování). Po prezentaci prvního setu následuje krátký úkol, přerušující proces

kódování. V našem případě jsme použili vyjmenování měsíců v roce pozpátku. Trvání tohoto vloženého úkolu by nemělo přesáhnout 2 minuty.

Následuje část oddálené vizuální rekognice. Postupně je prezentováno 48 dvojic, ve kterých je vždy jeden objekt z původního setu 1. Objekty jsou označeny písmeny A a B. Proband mezi nimi volí ten, který byl podle jeho názoru součástí setu 1. V případě, že není schopen určit správnou odpověď, je instruován, aby provedl nucenou volbu. Administrátor poznamenává případné chyby do připraveného vyhodnocovacího archu, špatné ani dobré volby nekomentuje. Po třiceti minutách je bez předchozího upozornění prezentována druhá část vizuální rekognice. Tato druhá část se liší od první části řazením obrázků a podobou „rušivých“ subjektů, instrukce a postup administrace zůstává stejný¹. Test DMS 48 obsahuje ještě třetí set dvojic obrázků pro potřeby retestu. Výsledkem testu může být počet získaných správných odpovědí nebo počet chyb.²

4.1. Vývoj testu a zahraniční zkušenosti

Úvodní zkušenosti s testem DMS 48 byly získány u subhumánních živočichů. Na jeho základě byla zkoumána úloha vizuální paměti a rekognice u šimpanzů. Modifikovanou verzi pro výzkumné a klinické použití uveřejnili na svých webových stránkách Barbeau, Didic et al. (2004) z Univerzity Toulouse, kteří také uveřejnili první tři výzkumné studie o využití testu DMS 48 (Barbeau et al., 2004; Guedj et al., 2006; Barbeau et al., 2008) při diagnostice mírné kognitivní poruchy (MCI) a počínajících stadií demence Alzheimerova typu.

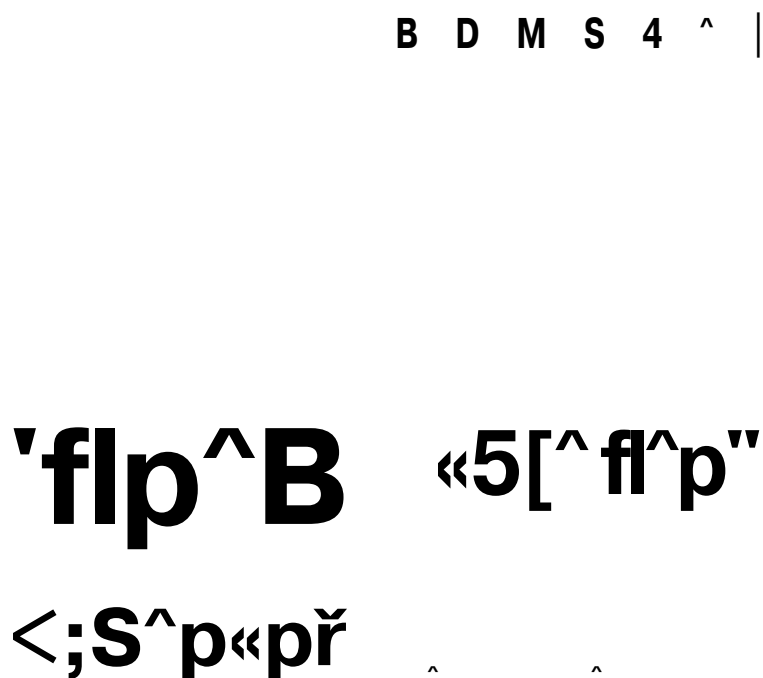
Autoři se soustředili v první fázi na porovnání výkonu pacientů s mírnou kognitivní poruchou, diagnostikovanou pravděpodobnou demencí Alzheimerova typu a kontrolní skupinou v testu DMS 48. Z výsledků vyplývá, že pacienti s demencí Alzheimerova typu skórují v testu DMS 48 mnohem hůře než pacienti s mírnou kognitivní poruchou. Obě skupiny se pak ve výsledcích významně liší od kontrolní skupiny. Autoři se soustředili na skór v setu 2, administrovaném po 30 minutách od úvodní prezentace. Výsledky v testu DMS 48 byly porovnány s výsledky v testu Free and Cued Selective Reminding Test (FCSR) a 83% pacientů bylo identifikováno shodně jako pacienti s poškozením vizuální paměti v obou testech.

Pacienti s mírnou kognitivní poruchou tvořili nejvíce heterogenní skupinu ve výsledcích testu DMS 48. V souvislosti s teoriemi o roli a úloze hipokampu při

¹ . Autor této práce použil pouze první část oddálené rekognice.

² V případě tohoto výzkumu autor použil druhou variantu, tedy zaznamenávání počtu chyb.

ukládání informací do recentní paměti byl v druhé fázi uskutečněn pokus o identifikaci subtypů pacientů s amnestickou MCI podle charakteru postižení paměti. Předpokládané subtypy pacientů se měli lišit výkonem v testu DMS 48 jako testu, který je citlivý k poškození hipokampální paměti. Srovnání výsledků zobrazovací metody jednofotonové emisní počítačové tomografie SPECT s výsledky v testu DMS 48 mělo dokázat, že u pacientů s nízkým skórem v testu lze objevit poškození nebo počínající neurodegenerativní změny v oblasti hipokampu (vzhledem k nonverbálnímu charakteru testu především v pravé hipokampální oblasti). Tyto charakteristiky jsou typické pro pacienty s větším rizikem propuknutí demence Alzheimerova typu. Výsledky naznačují, že existuje rozdíl v lokalizaci poškození či atrofie mozkových oblastí u pacientů s amnestickou MCI, kteří mají nízký skóre v testu DMS 48 (DMS 48-) a pacienty s vysokým skórem v DMS 48 (DMS 48+). Výsledky jsou prezentovány na obr. č. 5.



Obr. č. 5. Anatomická lokalizace hypoperfusních oblastí ve srovnání pacientů úspěšných v testu DMS 48 (DMS 48+) a v tomto testu neúspěšných (DMS 48-). U skupiny DMS 48+ je zasažena menší oblast, lokalizována v temporoparietální oblasti, u skupiny DMS 48- jsou změny lokalizovány v levé prefrontální oblasti. (Guedj et al., 2006)

5. Výzkumný záměr

Diagnostika mírné kognitivní poruchy (MCI) s přihlédnutím ke značné heterogenezi celého konstruktů značně nepřehledná. Zájmem klinických pracovišť je obvykle identifikovat pacienty s mírnou kognitivní poruchou, kteří mají vyšší riziko konverze do některého typu demence. Protože demence Alzheimerova typu je nejčastějším typem demence, směřuje klinický zájem neuropsychologů především k prevenci této choroby.

V neuropsychologické praxi prozatím není příliš užíván diagnostický model rozdílů mezi poškozením paměti hipokampálního a nehipokampálního typu. Také využití zobrazovacích metod jako diagnostického prostředku pro včasné zachycení osob se zvýšeným rizikem k rozvinutí Alzheimerovy choroby není a z různých důvodů nemůže být příliš rozšířené. Cílem autora je prokázat užitečnost testu DMS 48 při diagnostice mírné kognitivní poruchy (MCI) a zároveň jej porovnat s výsledky vybraných subtestů Paměťového testu učení (AVLT), Opakování čísel (WAIS-R) a testu 16 slov, které jsou považovány v České republice většinou klinických pracovišť za zlatý standard při diagnostice poruch paměti. Subtesty byly vybrány tak, aby rozlišovali mezi poruchou tzv. hipokampální paměti (tedy poruchou vstřípivosti a vybavnosti) od poruchy paměti nehipokampálního typu (pouze porucha vybavnosti). Protože záměrem autora je představit test vhodný pro klinické vyšetření, pro následnou analýzu byl použit pouze první set testu DMS 48, který umožňuje zkrátit dobu administrace na cca 10 minut.

5.1. Teoretický konstrukt

Pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI) mají diagnostikované obtíže s pamětí nebo i s dalšími kognitivními schopnostmi. Existuje u nich značný rozsah výsledků v neuropsychologických testech podle charakteru postižení kognitivních domén. Záleží také na použitých diagnostických kategoriích, které jsou definovány psychometricky nebo klinicky. Výkon v neuropsychologických testech paměti je u pacientů s MCI průměrně nižší než je běžná věková norma.

Mezi pacienty s mírnou kognitivní poruchou (MCI) lze definovat dva skryté subtypy definované různým poškozením paměťových schopností. Pro pacienty s poškozením hipokampální paměti je typická porucha vstřípivosti i vybavnosti, nižší schopnost učení a vyšší počet konfabulací. V neuropsychologických testech se tyto znaky projevují malou úspěšností ve vybavení a to jak spontánním, tak s nápovědou.

Opakování testu příliš nezlepší výsledek, křivka učení nijak významně nestoupá. Tito pacienti s MCI nesou vyšší riziko konverze do demence Alzheimerova typu.

Pacienti s nehipokampálním postižením paměti (obvykle s poškozením frontální subkortikální oblasti) mají rovněž nízkou spontánní výkonnost, nápověda ovšem výrazně zlepší jejich výkon. Jejich výkon se také prostřednictvím učení zlepšuje, nebývají přítomné konfabulace. Tito pacienti mají nižší riziko konverze do demence Alzheimerova typu, někteří autoři předpokládají vyšší riziko frontotemporální demence.

Test DMS 48 je testem hipokampální paměti, měl by být tedy užitečný při identifikaci pacientů s poškozením paměti hipokampálního typu. Bude proto korelován s výsledky vybraných neuropsychologických subtestů, které podle teoretického konstruktů měří hipokampální postižení paměti (Hort, 2007). Analýza bude doplněna o srovnání výsledků se subtesty paměti, které postižení hipokampální paměti naopak neměří. Pokud je DMS 48 vhodný pro klinickou praxi, autor předpokládá signifikantně vyšší korelace se subtesty testů měřících hipokampální postižení paměti.

5.1.1. Hipokampální postižení paměti

Do této skupiny jsem zařadil subtest šestý pokus Paměťového testu učení AVLT 6, který dobře rozlišuje mezi pacienty s paměťovými obtížemi hned ve dvou oblastech. V jeho výsledku se projevuje schopnost učení a zároveň oddálená výbavnost. Obě tyto funkce jsou u pacientů s hipokampálním postižením paměti zasaženy. Druhým zařazeným testem je celkový výsledek subtestu 16 slov, který je součástí sedmiminutového screeningového testu paměti. Výkon v tomto testu je součtem schopnosti všípivosti i výbavnosti, test je velice citlivý k detekci pacientů s rizikem prodromální demence Alzheimerova typu.

5.1.2. Nehipokampální postižení paměti

Tato skupina je tvořena subtestem Opakování čísel dopředu (WAIS-R), který měří kapacitu krátkodobé paměti a subtestem první pokus Paměťového testu učení AVLT-1. Výsledky těchto testů nerozlišují příliš dobře mezi pacienty s hipokampálním a nehipokampálním postižením paměti, protože obě skupiny v nich mohou skórovat nízko.

6. Cíle výzkumu a hypotézy

- Zjistit užitečnost testu DMS 48 při diagnostice pacientů s mírnou kognitivní poruchou.

Výzkumná hypotéza I.

Pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI) skórují v testu DMS 48 níže než kontrolní skupina.

- Analyzovat schopnosti testu DMS 48 při identifikaci konstruovaných subtypů mírné kognitivní poruch (MCI) hipokampální MCI a nehipokampální MCI. Bude provedeno srovnání korelací subtestu šestý pokus Paměťového testu učení AVL T 6 a celkovým skórem 16 slov s testem DMS 48 a korelací subtestu Opakování čísel dopředu (WAIS-R) a a subtestu první pokus Paměťového testu učení AVL T-1 se stejným testem.

Výzkumná hypotéza II.

Korelace subtestu AVL T-6 a subtestu 16 slov s testem DMS 48 jsou signifikantně vyšší než korelace AVL T 1 a Opakování čísel dopředu (Digit span) s testem DMS 48.

7. Metody

7.1. Použité psychologické testy

7.1.1. DMS 48

Použití ve výzkumu

Detailní popis testu DMS 48 byl již proveden výše, na tomto místě jen doplňuji, že v tomto výzkumu byla použita pouze první část testu (set 1) a následná rekognice po dvou minutách. Protože cílem autora je prokázat vhodnost využití testu v klinické praxi, přiklonil se ke kratší podobě testu, celá administrace trvá cca 10 minut. Z pilotních výzkumů autorů testu navíc vyplývá, že rozdíly mezi výsledky rekognicí po dvou minutách a po třiceti minutách se od sebe nijak významně neliší (Barbeau, 2005).

7.1.2. AVL T

Vznik testu je spojen se jménem A. Reye a poprvé byl publikován v roce 1941. Ve světě se používá řada modifikací, původní Reyova verze testu bývá někdy kódována

jako RAVLT, podobným testem s mírnými odlišnostmi je California Verbal Learning Test CVLT. Autorem české verze Auditory-Verbal Learning Test (AVLT) je Preiss.

Administrace

Test obsahuje 15 běžných podstatných jmen (viz tab. č. 18), které administrátor testu postupně předčítá frekvencí cca. jedno slovo za sekundu. Následně vyzve probanda, aby zopakoval co nejvíce slov, které si zapamatoval, nezáleží pořadí. Examinátor zaznamenává všechna slova do té doby, dokud proband pokračuje ve vybavování. Takto se postupuje během prvních pěti opakování. Po prvních pěti pokusech sady A administrátor přečte nových patnáct slov, tvořících sadu B. Proband se snaží si zapamatovat co nejvíce slov ze sady B. V šestém pokusu, oddáleném vybavení I, má proband za úkol vrátit se k původním slovům, tvořících sadu A a vzpomenout si na co nejvíce slov. Oddálené vybavení II následuje po 30 minutách a týká se opět slov řady A. Následuje rekognice, administrátor čte ze seznamu slov a proband u každého slova odpovídá prostým ano/ne, jestli slovo bylo součástí sady A. Během administrace se poznamenávají opakování a konfabulace, udává se obvykle součet opakování i konfabulací pro sady 1 – 5.

Tabulka č. 18. Podněťová slova AVLT (Preiss, 2007)

sada A (zadáva se 5x pro potřeby retestu)	sada B (interference, prezentuje se 1x)	náhradní sada pro potřeby retestu
buben	stůl	kniha
záclona	plavec	kytka
zvonek	pták	vlak
káva	bota	židle
škola	kamna	louka
rodiče	hory	housle
měsíc	sklenice	sůl
zahrada	ručník	prst
klobouk	mrak	jablko
zemědělec	lod'	komín
nos	jehně	knoflík
Čína	pistole	poleno
barva	tužka	klíč
dům	kostel	kladivo
řeka	ryba	zlato

Interpretace

Paměťový test učení sleduje především proces učení, bezprostřední a krátkodobou paměť, vybavování, způsob zpracování informací. Pokusy 1 – 5 směřují k získání informací o kapacitě bezprostřední paměti a schopnosti učení, oddálené vybavení 1 zjišťuje schopnost vybavení po interferenci, oddálené vybavení 2 (po 30 minutách) schopnost oddáleného vybavení.

Použití ve výzkumu

Subtesty AVL 1 (první pokus) a AVL 6 (šestý pokus, oddálená vybavnost)

7.1.3. Opakování čísel (Digit span)

Opakování čísel je v neuropsychologické praxi často používaný test, který je součástí Wechslerova testu inteligence pro dospělé (WAIS III i minulých verzí).

Administrace

Administrátor čte řadu čísel nejprve dopředu a posléze pozpátku rychlostí cca. jedno číslo za sekundu. Proband je vyzván, aby nejprve opakoval všechna čísla v pořadí, v jakém je slyšel, následuje druhý pokus, kde čísla proband opakuje pozpátku. Každá položka má dvě číselné řady, pokus ukončíme, pokud proband selže v obou řadách. Za každou úspěšně zopakovanou číselnou řadu získává proband jeden bod.

Interpretace

Subtest měří kapacitu opakování, okamžitou auditivní paměť a pozornost. Část opakování čísel pozpátku se navíc zaměřuje na schopnost aktivní manipulace s čísly, proto je test zaměřen i na posouzení vlastností pracovní paměti.

Použití ve výzkumu

Výsledek prostého opakování čísel (celkový počet bodů)

7.1.4. 16 slov

Modifikovaný Bushke Free and Cued Selective Reminding Test, který je součástí 7 minutového screeningového testu (Topinková, 1999).

Administrace

Test obsahuje čtyři tabule, ve kterých jsou vždy čtyři obrázky. Na druhé straně tabulí je detailní popis instrukce. Administrátor postupně pojmenovává kategorie, do kterých patří vyobrazené obrázky na tabuli. Proband je pojmenovává konkrétně, v případě omylu je opraven administrátorem. Ihned po předložení tabule probíhá

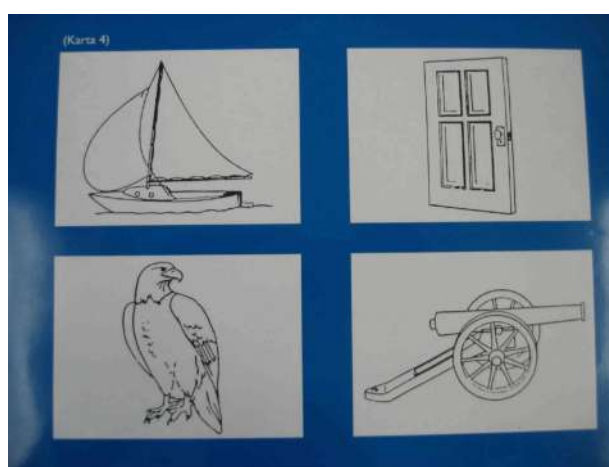
okamžitá rekognice, která není hodnocena, pokud proband chybuje, administrátor jej ihned opraví. Po deseti minutách probíhá spontánní rekognice, pokud proband nevyjmenuje všechny, dostává se mu nápovědy pomocí kategorií. Ukázka podoby tabulí viz tab. č. 19.

Interpretace

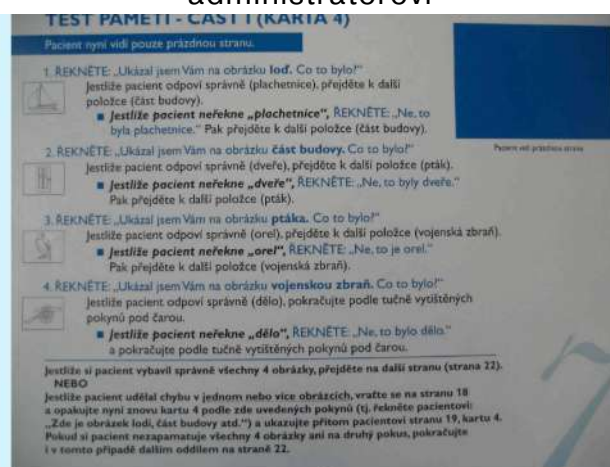
Test 16 slov je testem verbální sluchové i zrakové paměti, zkoumá krátkodobou recentní paměť a schopnost rekognice po nápovědě.

Tabulka č. 19. Podoba testu 16 slov

Strana předkládaná probandovi



Strana obrácená směrem k administrátorovi



Použití ve výzkumu

Celkový skóre 16 slov.

7.2. Metody sběru dat

Pacienti s mírnou kognitivní poruchou byli rekrutováni s návštěvníků kognitivní poradny Neurologické kliniky fakultní nemocnice Motol, kde autor výzkumu dobrovolně pracoval na dlouhodobé stáži v letech 2006 – 2008. Celkem bylo do výzkumu zahrnuta 50 pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI). Diagnostika byla provedena na základě neurologického a neuropsychologického vyšetření lékaři a psychologem kognitivní poradny oddělení Neurologie Fakultní nemocnice Motol. Skupina MCI splňovala Petersenova kritéria: subjektivní poruchy paměti objektivizované v testech dosahující minimálně 1,5 směrodatné odchylky od věkové normy. Všichni tito pacienti měli normální ADL a CDR bylo maximálně 0,5.

8. Statistické zpracování

Statistická analýza byla provedena programy Office Excel a SPSS. S ohledem na charakter základních proměnných byl použit neparametrický test Mannův-Whitneyův (mediánový). V druhé části výzkumného projektu byl použit neparametrický Spearmanův test pořadové korelace.

8.1. Charakteristiky souboru

Ve skupině pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) je 21 mužů a 29 žen. Experimentální skupina byla v první fázi výzkumu doplněna kontrolní skupinou. Kontrolní skupina byla s experimentální skupinou vyrovnána v parametrech pohlaví a věku. Po neuropsychologickém vyšetření z ní byli vyloučeni pacienti s příznaky mírné kognitivní poruchy, nebo ze subjektivně pocíťovaným deficitem paměti. Kontrolní skupinu po tomto zmenšení tvoří 21 žen a 13 mužů. Účastníci výzkumu se rekrutovali z pacientů neurologické kliniky s jinými než kognitivními problémy a z příbuzných zaměstnanců kliniky a autora výzkumu. Další podmínkou zařazení do obou zvolených skupin byl věk nejméně 50 let. Všichni účastníci výzkumu podepsali informovaný souhlas s vyšetřením a byli informováni v souladu s běžnými etickými standardy pro vědeckou práci.

Demografické charakteristiky jsou shrnuty v tabulce č. 20.

Tabulka č. 20. Demografické charakteristiky souboru

Diagnóza	MCI	Kontrolní skupina
muži	21 (42%)	13 (38,24%)
ženy	29 (28%)	21 (61,76%)
věk rozsah	50 - 85	50 - 80
průměr	69,50	64,88
medián	71,00	64,00
standardní odchylka	10,074	8,405

9. Výsledky

9.1. Výzkumný projekt I.

Statistická hypotéza

Nulová hypotéza č. 1

H01 Neexistuje statisticky významný rozdíl ve výkonu v testu DMS 48 mezi skupinou pacientů s mírnou kognitivní poruchou a kontrolní skupinou.

Alternativní hypotéza č. 1

H1 Existuje statisticky významný rozdíl ve výkonu v testu DMS 48 mezi skupinou pacientů s mírnou kognitivní poruchou a kontrolní skupinou.

Deskriptivní statistika

V následující části uvádím údaje deskriptivní statistiky, které jsou uvedeny v přehledných tabulkách č. 21., 22. a 23.

Tabulka č. 21. Popis souboru

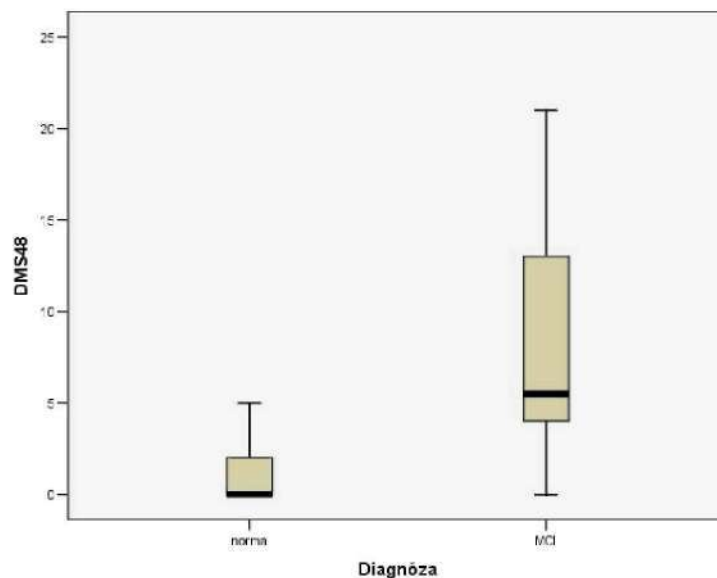
Test	Diagnóza	Statistiky	
DMS48	Norma	Průměr	1,21
		Median	0,00
		Rozptyl	3,865
		Standardní odchylka	1,966
		Minimum	0
		Maximum	5
	MCI	Rozsah	5
		Průměr	7,86
		Median	5,50
		Rozptyl	36,817
		Standardní odchylka	6,068
		Minimum	0
		Maximum	21
		Rozsah	21

Popis tabulky č. 21.

V tabulce jsou uvedeny hodnoty výsledků v testu DMS 48 (počet chyb) pro kontrolní skupinu (norma) a skupinu pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI). Postupně

jsou uvedeny statistický průměr, medián, rozptyl, standardní odchylka, minimální hodnota skóru, maximální hodnota skóru a rozsah skóru pro jednotlivé skupiny.

Tabulka č. 22. Box diagram

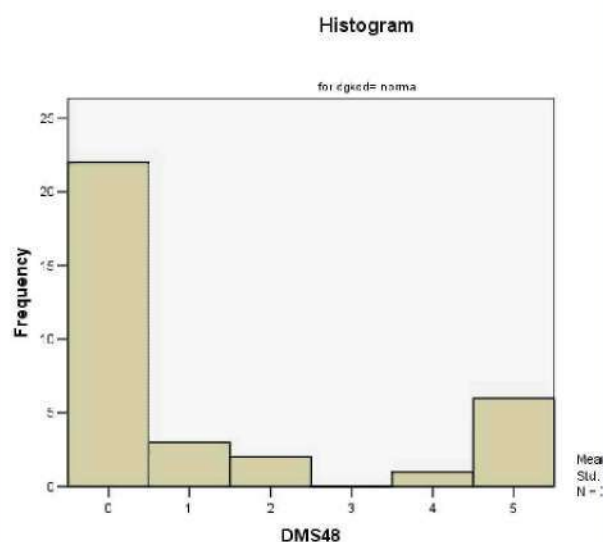


Popis tabulky č. 22.

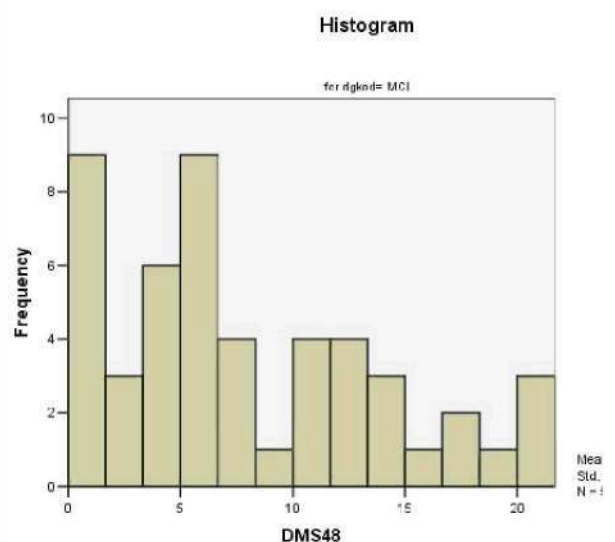
Porovnání výsledků testu DMS 48 (hrubý skór) mezi kontrolní skupinou (norma) a skupinou pacientů s mírnou kognitivní poruchou. Základem diagramu je srovnání mediánů.

Tabulka č. 23. Histogramy rozložení absolutních četností

Histogram kontrolní skupina



Histogram MCI



Popis tabulky č. 23.

Histogramy ukazují rozložení absolutních četností kontrolní skupiny a skupiny pacientů s mírnou kognitivní poruchou v testu DMS 48.

Z charakteru testu i přiložených histogramů a box diagramu nepředpokládáme normální rozložení. Proto byl pro srovnání statistické významnosti rozdílu mezi oběma skupinami použit neparametrický test Mann-Whitney.

Výsledky neparametrického testu Mann-Whitney

Výsledky neparametrického testu Mann Whitney prokázaly signifikantní rozdíl ve výkonu v testu DMS 48. mezi kontrolní skupinou ($Md=0$, $n=34$) a skupinou pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) ($Md=5$, $n=50$), $Z=-5,99$, $p<0,01$.

Na základě výsledku neparametrického testu Mann Whitney můžeme zamítnout nulovou hypotézu a prohlásit, že výsledky skupiny pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 se významně liší od výsledků kontrolní skupiny. Hypotéza č. 1 je tedy potvrzena.

Po analýze výsledků neparametrického testu Mann-Whitney a přiložených box diagramů můžeme konstatovat, že výzkumná hypotéza I. je potvrzena.

Dále můžeme přejít k výzkumnému projektu rozdílů mezi jednotlivými subtesty vybraných neuropsychologických testů a výsledků testu DMS 48.

9.2. Výzkumný projekt II

Statistické hypotézy

Nulová hypotéza č.2

H02 Neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a v subtestu Paměťového testu učení, šestý pokus (AVLT 6).

Alternativní hypotéza č. 2

H2 Existuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a v subtestu Paměťového testu učení, šestý pokus (AVLT 6).

Pro zjištění korelace byl vzhledem k charakteru testu DMS48 a jeho nenormálnímu rozložení ve sledované skupině použit Spearmanův koeficient pořadové korelace.

Tabulka č. 24. AVLT-6/DMS 48

		DMS 48
AVLT-6	Correlation	-0,45654
	Coefficient	
	Sig. (2-tailed)	0,000861
	N	50

Popis tabulky č. 24.

V tabulce je uveden zjištěný korelační koeficient a odpovídající hodnota významnosti spolu s počtem jednotek souboru (pacientů MCI).

Použitím Spearmanova koeficientu pořadové korelace byla zjištěna silná negativní korelace mezi výsledky testu DMS 48 a výsledky subtestu Paměťového testu učení , šestý pokus (AVLT 6), $r=-0,45$, $n=50$, $p<0,01$.

Na základě těchto zjištění můžeme zamítnout nulovou hypotézu, že neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou v testu DMS 48 a výsledky subtestu Paměťového testu učení, šestý pokus (AVLT 6). Hypotéza č. 2 je potvrzena.

Nulová hypotéza č. 3

H03 Neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a celkovým skórem testu 16 slov.

Alternativní hypotéza č. 3

H3 Existuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a celkovým skórem testu 16 slov.

Pro zjištění korelace byl vzhledem k charakteru testu DMS48 a jeho nenormálnímu rozložení ve sledované skupině použit Spearmanův koeficient pořadové korelace.

Tabulka č. 25. 16 slov/DMS 48

16 slov - celkem	Correlation	-0,54085
	Coefficient	
	Sig. (2-tailed)	0,000005
	N	50

Popis tabulky č. 25.

V tabulce je uveden zjištěný korelační koeficient a odpovídající hodnota významnosti spolu s počtem jednotek souboru (pacientů MCI).

Použitím Spearmanova koeficientu pořadové korelace byla zjištěna silná negativní korelace mezi výsledky testu DMS 48 a celkovým skórem testu 16 slov, $r=-0,54$, $n=50$, $p<0,01$.

Na základě těchto zjištění můžeme zamítnout nulovou hypotézu, že neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou v testu DMS 48 a celkovým skórem testu 16. slov. Hypotéza č. 3 je potvrzena.

Nulová hypotéza č. 4

H04 Neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a v subtestu Opakování čísel (WMS-R) dopředu.

Alternativní hypotéza č. 4

H4 Existuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a v subtestu Opakování čísel (WMS-R) dopředu.

Pro zjištění korelace byl vzhledem k charakteru testu DMS48 a jeho nenormálnímu rozložení ve sledované skupině použit Spearmanův koeficient pořadové korelace.

Tabulka č. 26. Opakování čísel dopředu (Digit span)/DMS 48

Digit span	Correlation	-0,0433
	Coefficient	
	Sig. (2-tailed)	0,765282
	N	50

Popis tabulky č. 26.

V tabulce je uveden zjištěný korelační koeficient a odpovídající hodnota významnosti spolu s počtem jednotek souboru (pacientů MCI).

Použitím Spearmanova koeficientu pořadové korelace nebyla zjištěn žádný signifikantní vztah mezi výsledky testu DMS 48 a výsledky subtestu Opakování čísel (WMS-R) dopředu, $r=-0,04$, $n=50$, $p=0.77$.

Na základě těchto zjištění nemůžeme zamítnout nulovou hypotézu, že neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou v testu DMS 48 a výsledky subtestu Opakování čísel (WMS-R) dopředu.. Hypotéza č. 4 je zamítnuta.

Nulová hypotéza č. 5

H05 Neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a v subtestu Paměťového testu učení, první pokus (AVLT 1).

Alternativní hypotéza č. 5

H5 Existuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 a výsledky subtestu Paměťového testu učení , první pokus (AVLT 1).

Pro zjištění korelace byl vzhledem k charakteru testu DMS48 a jeho nenormálnímu rozložení ve sledované skupině použit Spearmanův koeficient pořadové korelace.

Tabulka č. 27. AVLT-1/DMS 48

		DMS 48
AVLT-1.	Correlation	-0,14363
	Coefficient	
	Sig. (2-tailed)	0,319687
	N	50

Popis tabulky č. 27.

V tabulce je uveden zjištěný korelační koeficient a odpovídající hodnota významnosti spolu s počtem jednotek souboru (pacientů MCI).

Použitím Spearmanova koeficientu pořadové korelace nebyl zjištěn žádný signifikantní vztah mezi výsledky testu DMS 48 a výsledky subtestu Paměťového testu učení, první pokus (AVLT 1), $r=-0,14$, $n=50$, $p=0.32$.

Na základě těchto zjištění nemůžeme zamítnout nulovou hypotézu, že neexistuje signifikantní vztah mezi výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou v testu DMS 48 a výsledky subtestu Paměťového testu učení, první pokus (AVLT 1).

Hypotéza č. 5 je zamítnuta.

Analýza zjištěných korelací

Porovnáním zjištěných korelací můžeme dojít k závěru, že výsledky subtestů skupiny hipokampálního postižení paměti (AVLT-6 a 16. slov) s výsledky testu DMS 48 u skupiny pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) statisticky významně korelují, naopak u skupiny subtestů nehipokampálního postižení s testem DMS 48 statisticky významně nekorelují. Můžeme proto konstatovat, že výzkumná hypotéza II. je potvrzena.

9.3. Shrnutí výsledků

9.3.1. Shrnutí výsledků úvodního výzkumu I.

V první části testu byla potvrzena výzkumná hypotéza I o rozdílu ve výkonu pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 oproti kontrolní skupině, pacienti s mírnou kognitivní poruchou skórují v testu DMS 48 níže než kontrolní skupina.

9.3.2. Shrnutí výsledků výzkumného projektu II.

V dalším průběhu výzkumu byly výsledky pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) v testu DMS 48 porovnávány s výsledky vybraných neuropsychologických subtestů a dále analyzovány s přihlédnutím k teoretickému konstrukt. Výsledky v testu DMS 48 významně negativně korelují s výsledky subtestu Paměťového testu učení, šestý pokus (AVLT-6) a s celkovým skórem testu 16 slov. Oba testy podle teoretického konstrukt měří poškození hipokampální paměti. Subtesty Opakování čísel dopředu (WAIS-R) a Paměťového testu učení, první pokus (AVLT-1), které podle teoretického konstrukt nejsou schopny rozeznat poškození hipokampální paměti od nehipokampálního postižení, s testem DMS 48 signifikantně nekorelují. Výzkumná hypotéza II byla tedy potvrzena.

10 Diskuse

V diskusi nejprve analyzuji limity výzkumu celkově a potom postupně u jednotlivých výzkumných projektů. Dále porovnám zjištěné výsledky se zahraničními studiemi a pokusím se o krátkou interpretaci některých částí výzkumu a možnostech jeho doplnění či pokračování.

10.1. Limity výzkumu

Společným limitem obou částí výzkumu je nereprezentativnost vzorku pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) i vzorku tvořícím kontrolní skupinu. U skupiny pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) je tato nereprezentativita způsobena možností kontaktu autora s pacienty. Protože pacienti procházeli poměrně složitým a náročným neuropsychologickým vyšetřením, nebylo možné postupovat jiným způsobem než spoluprací s pracovištěm, které se zaměřuje na problematiku diagnostiky časných fází demence. Institucí, která mi vyšla vstříc, byla Neurologická klinika Fakultní nemocnice Motol, kde jsem působil na dlouhodobé dobrovolné praxi v letech 2006 – 2008.

Situace u diagnostické jednotky mírná kognitivní porucha (MCI) je komplikovanější oproti jiným diagnostickým kategoriím v tom, že je v České republice velice poddiagnostikována (Hort a kol., 2007). Tato skutečnost přináší dva zásadní problémy:

- existuje málo pacientů s diagnostikovanou mírnou kognitivní poruchou
- mezi tzv. normálními jedinci je mnoho osob, kteří diagnosticky spadají do kategorie mírné kognitivní poruchy.

Druhý důvod již částečně vysvětluje nereprezentativní výběr kontrolních pacientů Autor se pokoušel o analýzu kognitivních funkcí u zdravých klientů některých organizací pracujících se seniory, orientační výsledky však naznačovaly, že mezi nimi je více osob diagnostikovatelných jako osoby s mírnou kognitivní poruchou či počínajícími stadii demence než možných členů kontrolní skupiny zdravých lidí. Proto jsem se na konec přiklonil k nereprezentativnímu výběru osob kontrolní skupiny. I přesto jsem po absolvování neuropsychologických testů musel z kontrolní skupiny vyřadit celkem 12 osob, které vykazovali známky postižení některých kognitivních funkcí. Tím se do jisté míry změnila i charakteristika kontrolní skupiny, což může mít negativní vliv na zjištěné výsledky.

S obdobnými problémy se potýkají všechny výzkumy pracující s konceptem mírné kognitivní poruchy, ať již české (Hort a kol., 2006) nebo zahraniční (Machulda et al., 2003; Solfrizzi et al., 2004). Jistým řešením jsou studie a analýzy založené na výzkumu celých populačních skupin, v zahraničí takto postupovali např. Tierny, (2006) v již zmíněném projektu The Sunnybrook Memory Study, Fabriquole, Barberger-Gateau, Dartigues (2006) ve studii PAQUID a další. Takový výzkum by byl ovšem nad organizační, metodologické i časové možnosti autora této práce.

Výzkum měl být i vzhledem ke konstrukci neuropsychologické baterie kvantitativního charakteru. Neměl jsem tak možnost získat specifické informace, které by mohli poskytnout jednotliví probandi, pokud by se jednalo o výzkum kvalitativní.

10.1.1. Limity výzkumného projektu I.

Výzkum byl uskutečněn mezi celkem 84 osobami. Protože po vyšetření neuropsychologickou baterií bylo z kontrolní skupiny vyřazeno na základě výsledků v dalších neuropsychologických testech celkem dvanáct osob, charakteristiky kontrolní skupiny nejsou zcela shodné se skupinou pacientů s MCI. To spolu s faktem, že nebylo provedeno vyrovnání skupin podle délky vzdělání, může intervenovat ve výsledcích výzkumu. Délka vzdělání nebyla autorem zahrnuta do výzkumu, protože zkušenosti s testem DMS 48 ukazují, že je tento test nezávislý na délce vzdělání testovaných osob (Barbeau, 2004). Asi nejvýznamnější prvkem, který může ovlivnit závěry výzkumu, je skutečnost, že do kontrolní skupiny byly zařazeny pouze tzv. „superzdravé osoby“, které úspěšně prošli neuropsychologickým vyšetřením a zároveň neudávali subjektivní stížnosti na zhoršené kognitivní funkce. Ve skutečnosti mezi kategorií těchto „superzdravých“ jedinců a kategorií pacientů s mírnou kognitivní poruchou je ještě skupina osob diagnostikovatelných jako AAMI (Age Associated Memory Impairment)³. Můžeme odůvodněně předpokládat, že rozdíly ve výsledcích testu DMS 48 u těchto osob ve srovnání s pacienty s mírnou kognitivní poruchou (MCI) budou menší.

Protože diagnostická kategorie pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) je definována nejčastěji psychometricky (podle Petersenových kritérií 1,5 standardní odchylky pod věkovým průměrem ve výkonu v kterémkoliv neuropsychologickém testu kognitivních schopností při zachovaných běžných každodenních činnostech), výsledky v testu DMS 48 mohou pouze doplňovat vyšetření pacientů s mírnou kognitivní poruchou. Vzhledem k faktu, že DMS 48 je výzkumným testem a nejsou

³ Srov. tabulka č. 4 teoretické části.

prozatím známy ani orientační normy, není možné jeho použití pro přímou diagnostiku pacientů s MCI (jako rozřazovací diagnostický test). Ale i v případě, že by normy existovaly, použití testu DMS 48 je limitováno faktem, že měří pouze jednu z možných podob poškození kognitivních schopností (hipokampální postižení paměti).

10.1.2. Limity výzkumného projektu II.

Výzkumný projekt II byl uskutečněn na skupině 50 pacientů diagnostikovaných v pásmu mírné kognitivní poruchy (MCI) podle Petersenových kritérií. (subjektivní poruchy paměti objektivizované v testech dosahující minimálně 1,5 směrodatné odchylky od věkové normy. Všichni tito pacienti měli normální ADL a CDR bylo maximálně 0,5.). Největším limitem výzkumu je pravdivost předpokládaného teoretického konstruktů a výběr použitých subtestů. Autor při konstrukci celého výzkumu vycházel ze zahraničních i českých studií, popisujících roli hipokampu v paměťových procesech (Hort a kol., 2007; Höschl a kol., 2002; Burns et al., 2006). Role hipokampu při vytváření a ukládání paměťové stopy je detailně popsána v teoretické části. Na základě teoretické úvahy a popsáných klinických zkušeností (Fanfrdlová, 2006; Hort a kol., 2007) byly identifikovány vhodné subtesty. Domnívám se, že teoretický konstrukt může být nosným pro diagnostiku skupiny pacientů s mírnou kognitivní poruchou, která má díky pravděpodobnému hypokampálnímu postižení paměti zvýšené riziko konverze do Alzheimerovy choroby. Pozitivní výsledky výzkumného projektu toto přesvědčení do značné míry potvrzují. Výsledky mohou být také poznamenány pořadím úkolů v diagnostické baterii, test DMS 48 byl umístěn až na konci celého protokolu, který trval celkem cca 1 – 1,5 hodiny. V této fázi se častěji mohou objevit u pacientů poruchy pozornosti.

10.2. Interpretace výsledků výzkumného projektu I. a porovnání se zahraničními výzkumy

Výsledky úvodního výzkumu prokázaly, že pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI) na rozdíl od pacientů kontrolní skupiny skórují průměrně níže v testu DMS 48. Pravděpodobnou příčinou je přítomnost většího množství osob s postižením hipokampální paměti v diagnostické kategorii MCI než v kontrolní skupině. Potvrdila se očekávaná značná heterogenita konceptu mírné kognitivní poruchy (MCI), kterou lze vysledovat ze značného rozsahu zjištěných výsledků pacientů s MCI v testu. Podobná heterogenita ve výkonu je u pacientů s MCI obvyklá ve všech neuropsychologických testech (Smith, 2006). Důvodem je předpoklad postižení

různých kognitivních domén, zejména různých typů paměti, které se u pacientů s MCI objevují. V porovnání s výsledky Barbeau (2004), kdy byl test DMS 48 poprvé výzkumně zkoumán v souvislosti s problematikou mírné kognitivní poruchy se ukazuje obdobná heterogenita konceptu MCI. Protože neexistují jiné výzkumy, kde byl výzkumný test DMS 48 použit pro srovnání výkonu pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) a kontrolní skupinou, můžeme se pokusit porovnat výsledky výzkumu s obdobnými studiemi, které srovnávají zmíněné skupiny pomocí výsledku v jiných neuropsychologických testech. Podobnou heterogenitu konceptu MCI najdeme například v The Sunnybrook Memory Study (Tierny, 2006), kdy byla zjištěna u kombinace subtestu RAVLT delayed recall a subtestu Mental Control Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), v PAQUID study (Fabrigoule, Barberger-Gateau, Dartigues, 2006) a dalších.

Koncept mírné kognitivní poruchy se neustále vyvíjí, bude záležet na tom, zda se prosadí Petersenova kritéria a zda bude vývoj směřovat především k diagnostice subtypu pacientů s mírnou kognitivní poruchou, kteří mají vyšší riziko ke konverzi do demence Alzheimerova typu. Využití testu DMS 48 by mohlo směřovat k diferenciální diagnostice právě těchto předpokládaných skrytých podtypů mírné kognitivní poruchy (MCI) nebo amnestické mírné kognitivní poruchy (aMCI).

10.3. Interpretace výsledků výzkumného projektu II. a porovnání se zahraničními výzkumy

Výsledky výzkumného projektu II do značné míry potvrdily očekávání autora při konstrukci teoretického modelu. Subtesty identifikované jako ty, které měří předpokládané hipokampální postižení paměti, skutečně statisticky významně korelují s výsledky testu DMS 48 na rozdíl od subtestů, které podle teoretického konceptu hipokampální postižení paměti nejsou schopné detekovat. Autor ovšem předpokládal vyšší hodnoty korelace u dvou subtestů (AVLT-6, 16.slov) zařazených do projektu a porovnávaných s výsledky testu DMS 48. Také v pilotní studii Barbeau et al., (2004) byla naznačena vyšší možnost korelace mezi testem DMS 48 a upravenou americkou verzí Free and Cued Reminding Test (FCRT), která je velmi podobná testu 16. slov. Statisticky velmi významnou ovšem klinicky méně silnou korelaci u subtestů AVLT-6 ($r=0,456$) a 16.slov ($r=0,541$) je možné vysvětlit tím, že test DMS 48 se podle autorů (Barbeau et al., 2004, Guedj et al, 2006) selektivně zaměřuje na poruchy v oblasti pravého hipokampu. Pravý hipokampus je podle mnoha autorů (např. Gazzaniga, 2005; Hort, 2007) zodpovědný za zapamatování nonverbálního materiálu.

Nonverbální materiál obsahuje pouze částečně test 16. slov. V tomto subtestu je také korelace s výsledky testu DMS 48 nejvyšší. Na druhé straně se subtest 16 slov liší tím, že zkoumá oddálenou výbavnost po třiceti minutách na rozdíl od testu DMS 48 i subtestu AVLT-6, kde je výbavnost zkoumána v daleko kratším čase (cca 2 minuty u DMS 48, cca 5 minut u AVLT-6).

Rozdělení poruch paměti na hipokampální a nehipokampální typ se v klinické praxi na některých pracovištích již užívá (Hort et al., 2007). Přesto nesmíme zapomínat, že pokud hovoříme o hipokampálním postižení paměti na základě výsledků neuropsychologických testů, neznamená to automaticky, že je hipokampální oblast skutečně poškozena. Poškození je možné identifikovat pouze na základě vyšetření pomocí zobrazovacích metod. Terminologicky čistější by byl tedy název postižení paměti hipokampálního typu nebo pravděpodobné hipokampální postižení paměti. Význam konstrukce subtypů hipokampální paměti u pacientů s mírnou kognitivní poruchou je detailně popsán v teoretické části této práce. Dalším rizikem použití konstruovaných subtypů mírné kognitivní poruchy je skutečnost, že pouze pacienti s atrofickými změnami v oblasti hipokampu mají zvýšené riziko propuknutí Alzheimerovy choroby, jiná poškození hipokampu, která se mohou neuropsychologicky projevovat obdobným způsobem jako atrofie, s konverzí do demence Alzheimerova typu nemusí vůbec souviset. Proto je kladen tak velký důraz ze strany všech autorů (např. Petersen, 2004) na klinickou formu vyšetření a využití zobrazovacích metod při diagnostice.

Zahraniční výzkumy se v souvislosti s identifikací skupin s vyšším rizikem konverze do demence Alzheimerova typu doposud soustředí především na identifikaci pacientů se subtypem amnestická MCI (např. Storandt, 2006), která ovšem obsahuje osoby s hipokampálním i nehipokampálním postižením paměti. Někteří autoři (např. Olichney et al., 2007) identifikují jiné subtypy konstruktu MCI, například podle zasažených oblastí paměti (sémantická paměť, episodická paměť), což se již blíží konstruktu, použitému v této práci. Nejvíce výzkumných studií se ovšem věnuje analýze změn objemu hipokampální oblasti a následné případné konverzi těchto jedinců do demence Alzheimerova typu (např. Mosconi et al., 2005; Machulda et al., 2003; Smith et al., 2006). Všechny tyto výzkumy uvádí signifikantní vztah mezi atrofií hipokampální oblasti a konverzí do demence Alzheimerova typu. U těchto výzkumů jsou bohužel neuropsychologické testy velmi často pouze v pozadí analýzy.

10.4. Shrnutí zjištěných údajů a další možnosti výzkumu

Podle Petersenových kritérií v současné době můžeme rozlišovat u mírné kognitivní poruchy (MCI) subtypy amnestická mírná kognitivní porucha (aMCI) a neamnestická mírná kognitivní porucha (naMCI). Podle počtu zasažených oblastí dále rozlišujeme amnestickou mírnou kognitivní poruch single domain (aMCI_{sd}) a amnestickou mírnou kognitivní poruchu multi domains (aMCI_{md}). Analogickým způsobem postupujeme u neamnestické mírné kognitivní poruchy (tabulka č. 7 v teoretické části této práce). Podle Horta (2007) je v klinické praxi daleko nejrozšířenější subtyp amnestická mírná kognitivní porucha (aMCI), ve které také nalezneme většinu jedinců s vyšším rizikem konverze do demence Alzheimerova typu.

V této práci jsem se pokusil postulovat teoretický konstrukt, který předpokládá, že v konceptu MCI existují dvě skryté kategorie, pacienti s hipokampálním postižením paměti a pacienti s nehipokampálním postižením. Pacienti s hipokampálním postižením mají podle uskutečněných výzkumů (např. Smith et al., 2006) vyšší riziko vzniku Alzheimerovy choroby. Pro diagnostiku hipokampálního postižení paměti navrhuji jako pomocný diagnostický prostředek pro klinickou praxi test DMS 48. Z výsledků výzkumu vyplývá, že v testu DMS 48 pacienti s mírnou kognitivní poruchou dělají signifikantně více chyb než kontrolní skupina. Heterogenitu výsledků vysvětluji s odkazem na teoretický konstrukt, tedy že test DMS 48 měří pouze jeden ze subtypů mírné kognitivní poruchy (MCI).

Analýza těsnosti vztahů se subtesty, měřících stejnou vlastnost (hipokampální postižení paměti), kterými byly na základě teoretického konstruktů identifikovány subtest Paměťového testu učení, šestý pokus (AVLT-6) a subtest celkový skóre 16. slov 7-minutového screeningového testu, zjistila silnou korelaci s testem DMS 48. Klinický význam korelace je nižší, vysvětlují jej rozdílem v charakteru testů. DMS 48 je podle mého názoru testem selektivně citlivým k poškození pravé hipokampální oblasti vzhledem k jeho nonverbálnímu charakteru.

V souladu s teoretickým modelem nebyla zjištěna signifikantně významná korelace mezi subtestem Paměťového testu učení, první pokus (AVLT 1) a subtestem Opakování čísel dopředu (WAIS-R) s testem DMS 48. Tyto testy podle mého mínění nejsou vhodné k rozlišení poruch hipokampální paměti.

Výhody použití testu DMS 48 jsou v časově málo náročné administraci, která obvykle nepřesáhne celkem 10 minut. Při kontrole dalších možných proměnných, ovlivňujících výkon probanda v tomto testu, jako jsou poruchy pozornosti, obavy s práce s počítačem nebo špatné pochopení instrukce a další, může být výhodou

selektivní citlivost k projevům poškození hipokampální paměti. Test DMS 48 je naopak nevhodný pro komplexní analýzu postižení paměťových funkcí a kvůli absenci norem i pro použití k přímé diagnostice mírné kognitivní poruchy (MCI).

Při mé dobrovolné praxi jsem testem DMS 48 vyšetřil více než 200 osob. Administrace tohoto testu obvykle byla poměrně jednoduchá, výjimkou byli pacienti s pokročilým stadiem demence, kdy byly výsledky zkresleny nepochopením instrukce a také administrace testu se neúměrně protahovala. Tito pacienti často místo diskriminace mezi obrázky v části rekognice pouze pojmenovávaly předložené konkrétní obrázky. Poměrně často jsem se u starších osob setkával s tenzí kvůli počítačové formě testu. V několika případech jsem se setkal s pacienty, kteří měli významně vyšší počet chyb., než odpovídá statistické možnosti v situaci, kdy by pouze hádali. Možným vysvětlením může být špatné pochopení instrukce, v některých případech i simulace obtíží.

Další možnosti výzkumu spatřuji v identifikaci vhodné diagnostické baterie, která by dokázala diskriminovat mezi pacienty s hipokampálním postižením paměti a pacienty s nehipokampálním postižením a dalším rozvíjení teoretického konstruktů. Za vhodnou cestu považuji studie výkonů v neuropsychologických testech a výsledků zobrazovacích metod. Podobnou cestou se vydali i autoři testu DMS 48 (Barbeau, 2007), kteří zjistili vztah mezi atrofií hipokampální oblasti a zhoršeného výkonu v testu DMS 48. Pokračující výzkumy testu DMS 48 před jeho klinickým rozšířením jsou nutné zejména vzhledem k neexistenci ani orientačních norem.

Závěr

Mírná kognitivní porucha je diagnostickou kategorií, která neustále prochází vývojem a dílčími proměnami. V poslední době převládá tendence rozumět mírné kognitivní poruše jako fázi, která předchází projevům demence. Pozornost výzkumníků se čím dál více zaměřuje na včasnou identifikaci pacientů s mírnou kognitivní poruchou, kteří mají vyšší riziko brzké konverze do některého z typů demence. Protože demence Alzheimerova typu je nejčastější formou demence, přitahuje také největší zájem neuropsychologů, neurologů a dalších odborníků problematika jejích ranných projevů.

Alzheimerova choroba jako neurodegenerativní onemocnění se obvykle projevuje zmenšováním objemu mozkových oblastí. Jednou z prvních takto zasažených částí mozku bývá hipokampální krajina. Změny v hipokampální oblasti v mnoha případech vyvolávají i typické změny v chování jedince, zejména v paměťových funkcích. Test DMS 48 se zaměřuje na diagnostiku specifických poruch paměti, které jsou s velkou pravděpodobností spojeny s hipokampální oblastí a jejím případným postižením.

Z výsledků výzkumných studií lze konstatovat, že test DMS 48 lze použít jako dopňující a podpůrný diagnostický test při analýze paměťových funkcí u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. Může napomoci identifikovat pacienty s projevy postižení hipokampální paměti, u kterých je vyšší pravděpodobnost poškození hipokampální oblasti. Toto poškození pak může být způsobeno počínající Alzheimerovou chorobou. Můžeme tedy konstatovat, že pacienti selhávající v testech hipokampální paměti (mezi něž patří test DMS 48) mají vyšší riziko propuknutí Alzheimerovy choroby než pacienti s nehipokampální poruchou paměti.

Literatura

1. American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, text revision. APA, Washington, DC.
2. Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J.F., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alchee-Biree, F., et al.(2004): Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. [Electronic version] *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18, 87-93
3. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M. (2004): Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. [Electronic version] *Neurology*, 62, 1317-1322.
4. Barbeau EJ, Ranjeva PJ, Didic M, Confort-Gouny S, Felician O, Soulier E, Cozzone P, Ceccaldi M, Poncet M. (2008): Grey matter loss in amnesic MCI patients according to their profile of memory impairment. [Electronic version] *Neuropsychologia*, 46, 1009-1019.
5. Blackford, R. C., La Rue, A., (1989): Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: Proposed improvements from the field. [Electronic version] *Developmental Neuropsychology*, 5, 295-306
6. Burns, A., O'Brien, J., Ames, D. (2005): *Dementia*. Holder Arnold and Oxford, University Press, New York.
7. Busse, A., Bischof J., Riedel-Heller, S. G., Angermeyer, M. C. (2003): Mild cognitive impairment. Prevalence and predictive validity according to current approaches. [Electronic version] *Acta Neurologica Scandinavica*, 108, 71-81
8. Collie, A., Maruff, P. (2002): An Analysis of systems of classifying mild cognitive impairment in older people. [Electronic version] *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 133-140
9. Collie, A., Maruff, P., Darby, D. G., Masters, C., Currie, J. (2006): The Melbourne Aging Study. in Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.): *Mild Cognitive Impairment*. New York, London, Taylor and Francis.
10. DeCarli, C. (2003): Mild, cognitive impairment: Prevalence, prognosis, aetiology and treatment. *Lancet Neurology*, 2, 15-21
11. DeCarli, C., Mungas, D., Harvey, D., Reed, B., Weiner, M., Chui, H., et al. (2004): Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. [Electronic version] *Neurology*, 63, 220-227

12. Fabriquole, C., Barberger-Gateau, P., Dartigues, J-F. (2006): The PAQUID study. in Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.): Mild Cognitive Impairment. New York, London, Taylor and Francis.
13. Fanfrdlová, Z. (2006): Kognitivní deficit u Alzheimerovy demence. in Preiss, M.; Kučerová, H.: Neuropsychologie v neurologii. Grada, Praha.
14. Fisk, J. D., Merry, H. R., Rockwood, K. (2003): Variation in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. [Electronic version] Neurology, 61, 1179-1184
15. Fleming, J., Matthews, F. E., Chatfield, M., Brayne, C. (2006): Population levels of mild cognitive impairment in England and Wales. in Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.): Mild Cognitive Impairment. NewYork, London, Taylor and Francis.
16. Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., DeKosky, S. T. (2004): Mild cognitive impairment, amnestic type: An epidemiologic study, [Electronic version] Neurology, 63, 115-121
17. Gazzaniga, Michael S.(2004): The Cognitive neurosciences III. Cambridge MIT, London.
18. Goldstein, G., Beers, S. R. (2004): Comprehensive Handbook of Psychological Assesment. John Wiley and Sons Inc., Hoboken, NewYersey
19. Guedj E, Barbeau EJ, Didic M, Felician O, de Laforte C, Ceccaldi M, Mundler O, Poncet M. (2006): Identification of subgroups in amnestic Mild Cognitive Impairment. [Electronic version] Neurology, 67, 356–358.
20. Gurland, B. J., Dean, L. L., Copeland, J., Gurland, R., Golden, R. (1982): Criteria for diagnosis of dementia in the community elderly. [Electronic version] The Gerontologist, 22, 180-186
21. Hort, J., Vyhnálek, M., Bojar, M. (2005): Časná stadia demence –možnosti diagnostiky a léčby. Neurologie pro praxi, 6, 324-328
22. Hort J., Laczó J., Vlček K., Vyhnálek M., Bojar M., Bureš J. (2006): Spatial navigation deficit in amnestic mild cognitive impairment. PNAS, 104 (10), 4042-4047
23. Hort, J.; Rusina, R. et al. (2007): Paměť a její poruchy. Praha, MAXDORF
24. Höschl C., Libiger, J., Švestka, J. (2002): Psychiatrie. TIGIS, Praha.
25. Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al.(1999): Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. [Electronic version] Neurology, 52, 1397-1403
26. Karrasch M. (2005): Normal Aging, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Neuropsychological Screening and Electrophysiological Correlates of Working Memory. Abo Academi University, Helsinki

27. Konrád, J. (2005): Kognitivní poruchy ve stáří. *Psychiatrie pro praxi*, 5, 229-232
28. Kral V. A. (1962): Senescent forgetfulness: benign and malignant. [Electronic version] *Can Med Assoc Journal*, 86, 257–260.
29. Kulišťák, P. (2003): *Neuropsychologie*. Portál, Praha.
30. Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., et al. (2002): Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. [Electronic version] *Neurology*, 59, 1594-1599
31. Levy, R. (1994): Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 6, 63-68.
32. Lezak, M. D., Howieson, D. S.; Loring, D. W. (2004): *Neuropsychological assessment*. Oxford Press, NewYork.
33. Machulda, M., Ward, H., Borowski, B., Gunter, J., Cha, T., O'Brien, P. et al. (2003): Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. [Electronic version] *Neurology*, 61, 500-506
34. Meyer, J. S., Xu, G., Thornby, J., Chowdhury, M. H., Quach, M. (2002): Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. [Electronic version] *Journal of Neurological Sciences*, 201, 19-25
35. Mesulam, M-M. (2000): *Principles of Behavior and cognitive neurology*. Oxford Press. NewYork.
36. Mezinárodní klasifikace nemocí. 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka (2006): Psychiatrické centrum Praha.
37. Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., et al. (2001): Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. [Electronic version] *Archives of Neurology*, 58, 397-405
38. Mosconi, L.,W.-H. Tsui, W.-H.,De Santi, S.,Li, J.,Rusinek, H.,Convit, A., Li, Y., Madhu-Boppana, M, De Leon, M. J. (2005): Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD. [Electronic version] *Neurology*, 64, 1860–1867
39. Olichney, O. J. M., Taylor, J. R., Gatherwright, J.,Salmon, D. P., Bressler, A. J., Kutas, M., Iragui-Madoz, V. J. (2008): Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. [Electronic version] *Neurology*, 70, 1763–1770
40. Palmer, K., Bäckman, L., Small, B. J., Fratiglioni, L. (2006): Cognitive impairment in elderly persons without dementia: Findings from the Kungsholmen Project. in Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.): *Mild Cognitive Impairment*. NewYork, London, Taylor and Francis.

41. Palmer K, Wang HX, et al. (2002;): Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*, 159, 436–442.
42. Palmer, K., Fratiglioni, L., Winblad, B. (2003): What is mild cognitive impairment? Variations in definition and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurologica*, 107, 14-20)
43. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Kokmen, E. (1999): Mild cognitive impairment. [Electronic version] *Archives of Neurology*, 56, 303-308
44. Petersen, R., Dickson, D., Parisi, J., Braak, H., Johnson, K., Ivnik, R., et al. (2000): Neuropathological substrate of mild cognitive impairment. [Electronic version] *Neurobiology of Aging*, 21, S198
45. Petersen, R. (1995): Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. [Electronic version] *The Neuropsychologist*, 1, 320-344
46. Petersen R. C. (2004): Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. [Electronic version] *Med*, 256, 183 – 94.
47. Petersen, R., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R., Morris, J., Rabins, P., et al. (2001): Current concepts in mild cognitive impairment. [Electronic version] *Archives of Neurology*, 58, 1985-9992
48. Preiss, M.; Kučerová, H. (2006a): *Neuropsychologie v neurologii*. Grada, Praha, 2006
49. Preiss, M.; Kučerová, H. (2006b): *Neuropsychologie v psychiatrii*. Grada, Praha.
50. Preiss, M. et al. (2007): *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha*. Psychiatrické centrum, Praha.
51. Pribram, K. (1999): *Mozek a mysl*. VIZE 97, Praha.
52. Redies, S., Caine, E. D. (1996): Aging, cognition, and DSM-IV. [Electronic version] *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 3, 105-117.
53. Ritchie, K., Artero, S., Touchon, J. (2001): Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. [Electronic version] *Neurology*, 56, 37-42
54. Sacks, O. (1997): *Antropoložka na Marsu*. Mladá fronta, Praha.
55. Scoville, W. B., Milner B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. [Electronic version] *Journal Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 20, 11-21
56. Smith, G., Petersen, R., Ivnik, R., Malec, J., Tangalos, E. (1996): Subjective memory complaints, psychological distress, and longitudinal change in objective memory performance. [Electronic version] *Psychology and Aging*, 11, 272-279

57. Smith, G, Machulda, M., Kantarci, K. (2006): A perspective from the Mayo Clinic. in Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.): Mild Cognitive Impairment. New York, London, Taylor and Francis.
58. Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., Grigoletto, F., Maggi, S., Del Parigi, A., Reiman, E. M. (2004): [Electronic version] *Neurology*, 63, 1882–1891
59. Storandt, M., Grant, E. A., Miller, P, Morris, J. C. (2006): Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. [Electronic version] *Neurology*, 67, 467–473
60. Strauss, E., Sherman, E. M. S., Spreen, O. (2006): A compendium of neuropsychological tests. Oxford Press, New York.
61. Tierny, M. C. (2006): Prediction of probable Alzheimer's disease: The Sunnybrook Memory Study. in Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.) (2006): Mild Cognitive Impairment. New York, London, Taylor and Francis.
62. Topinková E. (1999): Jak správně a včas diagnostikovat demenci : manuál pro klinickou praxi. 1. vyd. UCB Pharma, Praha.
63. Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.) (2006): Mild Cognitive Impairment. Taylor and Francis, New York, London.
64. Tuokko, H., Frerichs, R. J. (2000): Cognitive impairment with no dementia (CIND): Longitudinal studies, the findings, and the issues. *The Clinical Neuropsychologist*, 14, 504-525
65. Tuokko, H., Frerichs, R., Graham, J., Rockwood, K., Kristjansson, E., Fisk, J. et al. (2003): Five year follow-up of cognitive impairment with no dementia. [Electronic version] *Archives of Neurology*, 60, 577-582
66. Unverzagt, F. W., Gao, S., Baiyewu, O., Ogunniyi, A. O., Gureje, O., Perkins, A. et al. (2001): Prevalence of cognitive impairment. Data from the Indianapolis Study of Health and Aging. [Electronic version] *Neurology*, 57, 1655-1662
67. Visser P. J., Verhey F. R. J., et al. (2002): Diagnosis of preclinical Alzheimer's disease in a clinical setting. [Electronic version] *Psychogeriatric*, 13, 411–424.
68. Wolf, H., Gertz, H.-J. (2006): Studies in the Leipzig Memory Clinic: Contribution to the concept of mild cognitive impairment. in Tuokko, H.; Hultsh, D.(ed.) (2006): Mild Cognitive Impairment. New York, London, Taylor and Francis.
69. Wolf, H., Grunwald, M., Kruggel, F., Riedel-Heller, S. G., Angerhofer, S., Hojatoleslami, A., et al. (2001): Hippocampal volume discriminates between normal cognition, questionable and mild dementia in the elderly. [Electronic version] *Neurobiology of Aging*, 22, 177-186